

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR
Psychiatrie und Psychotherapie
Prof. Dr. med. Rainer Rupprecht
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

*REPETITIVE PERIPHERE MAGNETSTIMULATION ZUR BEHANDLUNG MUSKULÄRER
VERSPANNUNGEN BEI PATIENTEN MIT DEPRESSION*

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Gudrun Maria Kühne

2015

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR
Psychiatrie und Psychotherapie
Prof. Dr. med. Rainer Rupprecht
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

*REPETITIVE PERIPHERE MAGNETSTIMULATION ZUR BEHANDLUNG MUSKULÄRER
VERSPANNUNGEN BEI PATIENTEN MIT DEPRESSION*

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Gudrun Maria Kühne

2015

1. Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: Prof. Dr. G. Hajak

2. Berichterstatter: Prof. Dr. W. Schulte-Mattler

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Dezember 2015

Inhaltsverzeichnis

ZUSAMMENFASSUNG	8
1. EINLEITUNG	11
1.1. Depression	11
1.1.1. Epidemiologische Aspekte	11
1.1.2. Gesundheitsökonomische Relevanz der Depression	12
1.1.3. Symptomspektrum depressiver Störungen	12
1.1.4. Wechselspiel von Depression und Schmerz	12
1.1.5. Behandlungsmethoden	13
1.2. Magnetstimulation	14
1.2.1. Historischer und physikalischer Hintergrund	14
1.2.2. Bisheriger Einsatz in Neurologie	14
1.2.3. Bisheriger Einsatz in Psychiatrie	15
1.2.4. Periphere Magnetstimulation	15
1.3. Fragestellung	16
1.3.1. Primäres und sekundäres Outcome	16
2. METHODEN	17
2.1. Studiendesign	17
2.2. Probanden	18
2.3. Ein- und Ausschlusskriterien	19
2.4. Verwendete Ratingscalen	19
2.5. Studienbehandlung	22
2.6. Behandlungsregime und zeitlicher Ablauf	24
2.7. Randomisierung	26
2.8. Gewährleistung der Verblindung	26
2.9. Offene Pilot-Studie	27
2.10. Ethikvotum und Studienregistrierung	27
2.11. Fallzahlschätzung	27
2.12. Statistische Methoden	28
3. ERGEBNISSE	28

3.1. Offene Pilot-Studie	28
3.2. Hauptstudie	29
3.2.1. Ein- und Ausschlüsse, Flussdiagramm	30
3.2.2. Rekrutierung	32
3.2.3. Patientencharakteristika	32
3.2.4. Zusammenfassung der primären und sekundären Endpunkte	35
3.2.5. Unerwünschte Ereignisse	41
4. DISKUSSION	42
4.1. Kernaussagen	42
4.2. Interpretation der Daten und Limitationen	43
4.2.1. Effekt auf Schmerzen	43
4.2.2. Effekt auf Depression	44
4.2.3. Limitationen	45
4.3. Zusammenfassung und Ausblick	47
5. ANLAGEN	49
6. ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS	61
7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	62
8. LITERATURVERZEICHNIS	63
9. ERKLÄRUNG	70
10. DANKSAGUNG	71

Zusammenfassung

Depressive Störungen sind ein häufiges Krankheitsbild. Trotz einer Vielzahl nachgewiesener wirksamer medikamentöser und psychotherapeutischer Therapieansätze stellt die Behandlung der Depression weiterhin eine Herausforderung dar. Im Rahmen einer depressiven Erkrankung treten häufig Schmerzen als somatisches Begleitsymptom auf. Häufig handelt es sich hierbei um Verspannungsschmerzen in der Schulter-Nacken-Region. Diese Studie stellt sich der Frage, ob die repetitive periphere Magnetstimulation (rPMS) bei einer zehnmaligen Anwendung im Vergleich zu einer Sham-Behandlung schmerzhaftes Verspannungszustände im Schulter-Nacken-Bereich bei Patienten mit depressiven Störungen verbessern kann. Sekundär wird untersucht, ob dies auch zu einer Verbesserung der depressiven Symptomatik führt. Die Untersuchung wurde bizenitrisch an den Kliniken für Psychiatrie der Sozialstiftung Bamberg und der Universität Regensburg durchgeführt. Es erfolgten zehn Behandlungen über 14 Tage. Dies ist die erste Studie, die die Effektivität der rPMS an depressiven Patienten mit somatischen Symptomen evaluiert.

Initial erfolgte eine offene Pilotstudie, in der das Behandlungsprinzip an 30 Patienten erprobt wurde. Es zeigte sich eine deutliche Reduktion der Schmerzen und der depressiven Symptomatik. Im weiteren Verlauf wurden in einer Hauptstudie 50 Patienten aus zwei Zentren in die Studie eingeschlossen und randomisiert. Die Patienten der einen Gruppe erhielten eine Verum-Behandlung mit einer als wirksam angesehenen Magnetfeldstärke, die Patienten der anderen Gruppe eine Sham-Behandlung mit einer deutlich reduzierten Magnetfeldstärke. Die Patienten beider Behandlungsarme sowie der Studienarzt waren verblindet. Eine Datenerhebung fand vor der ersten Behandlung (Baseline), direkt nach Abschluss der Behandlung (Tag 10) und drei Monate nach der Behandlung (Follow Up, Tag 90±3) statt. Zur Erfassung der durch die rPMS-Behandlung induzierten klinischen Effekte kamen standardisierte Ratingskalen zum Einsatz: Neck Pain and Disability Scale (NPAD), Beck Depressions Inventar (BDI), Hamilton Depression Scale (HAMD), Zung Anxiety Self Assessment Scale (SAS), Hamilton Anxiety Assessment Scale (HAMA) und Clinical Global Impression Scale (CGI).

Gerechnet wurden zweifaktorielle Varianzanalysen mit der Zugehörigkeit zur experimentellen Gruppe (Verum- versus Sham-Behandlung) als Gruppenfaktor, dem Messzeitpunkt (Prä- vs. Posttestung) als Messwiederholungsfaktor und den verschiedenen psychometrischen Skalen (BDI, HAMD, NPAD, SAS, HAMD und CGI) als abhängige Variablen. Vor Beginn der Behandlung zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf die mit den Skalen erfassten Symptome. Die Behandlung wurde insgesamt gut vertragen, unerwünschte Ereignisse wurden bei 13 Patienten beschrieben (24%). Sowohl die Teilnehmer der Verum-Gruppe als auch die Teilnehmer der Sham-Gruppe besserten sich während des Untersuchungszeitraums deutlich. Bezüglich der Schmerzen zeigte sich dies in einer Reduktion des NPAD (sank in Verum-Gruppe von 57 auf 39 Punkte, in Sham-Gruppe von 61 auf 40 Punkte), ein ähnlicher Trend zeigte sich in den Ergebnissen aller anderen erhobenen psychometrischen Skalen (z.B. HAMD im Verum von 23 auf 17 Punkte, im Sham von 24 auf 17 Punkte). Hierbei war zwischen den Behandlungsgruppen kein signifikanter Unterschied zu verzeichnen.

Eine Verum-rPMS-Behandlung war einer Sham-Behandlung weder in der Verbesserung der Schmerzsymptomatik (primäres Outcomekriterium) noch in den weiteren sekundären Outcomekriterien überlegen. Hierfür gibt es verschiedene mögliche Erklärungen. Es handelt sich bei der vorliegenden Untersuchung um eine Pilotstudie mit relativer kleiner Fallzahl. Möglicherweise sind hierdurch bedingte Gruppenunterschiede nicht feststellbar gewesen. Die Behandlung erfolgte in das reguläre multimodale Behandlungskonzept eingebettet, das sich als sehr effektiv zeigte, was sich in den deutlichen Verbesserungen in allen erhobenen psychometrischen Skalen in beiden Behandlungsgruppen widerspiegelt. Vor dem Hintergrund der starken Verbesserung in beiden Gruppen ist der Nachweis eines Zusatznutzens der Behandlung im Vergleich zu einer Scheinbehandlung nur sehr schwierig möglich, insbesondere in Verbindung mit der kleinen Fallzahl dieser Studie. Auch methodische Aspekte können mit dazu beigetragen haben, dass sich kein Gruppenunterschied zeigte. Aufgrund fehlender Veröffentlichungen in diesem Bereich orientierten sich die gewählten Stimulationsparameter (Intensität, Frequenz, Ort der Stimulation) an Studien mit anderen Krankheitsbildern und an der von uns durchgeführten Pilotstudie. Schließlich könnten auch die verwendeten psychometrischen Skalen zu wenig sensitiv gewesen sein, um mögliche Behandlungseffekte zu erfassen. So wurde zur Erfassung des primären Outcomekriteriums der NPAD verwendet, der sich in einer Vorpublikation als

sensitiv erwiesen hatte. Diese Untersuchung behandelte allerdings Patienten mit einem neurologischen Symptomenkomplex, die zudem überwiegend ambulant therapiert wurden. Die NPAD beinhaltet jedoch Fragen zu Aspekten, die bei stationären Patienten weniger relevant sind. Auch dies mag dazu beigetragen haben, dass sich kein Unterschied zwischen Gruppen findet.

Trotz dieser Aspekte und des fehlenden signifikanten Gruppenunterschiedes sind die gefundenen klinischen Verbesserungen bei den Patienten in allen erhobenen Skalen eindrücklich. Insbesondere auffallend ist der sehr schnelle Eintritt der Verbesserungen von Schmerz und Affekt innerhalb von nur zehn Tagen, zu dem möglicherweise die rPMS mitbeigetragen hat. Aufgrund der insgesamt sehr guten Verträglichkeit und einfachen Handhabung der rPMS ist sie als Bestandteil in einem multimodalen Therapieprogramm bei Depressionen aus unserer Sicht sinnvoll. Perspektivisch jedoch sollten die Effekte in einer größeren Studie mit höherer Fallzahl und optimiertem Studiendesign und unter Konstanthaltung anderer therapeutischer Interventionen (z.B. Psychopharmakagabe, Psychotherapie, u.a.) während des Behandlungszeitraums nochmals genauer untersucht werden.

1. Einleitung

Schmerzen bei Menschen, die an Depressionen leiden, sind häufig (Bair et al. 2003, Gormsen et al. 2006, Breivik et al. 2006). Die therapeutischen Mittel, die uns zur Verfügung stehen, reichen aber nicht immer aus, um das Leiden angemessen zu lindern oder sind mit relevanten Nebenwirkungen assoziiert. Deshalb ist die Suche nach alternativen und komplementären Behandlungsmethoden wichtig. In dieser Studie soll die Wirksamkeit eines neuen, innovativen Behandlungsansatzes zur Linderung schmerzhafter muskulärer Spannungszustände bei Patienten mit depressiven Störungen untersucht werden.

1.1. Depression

1.1.1. Epidemiologische Aspekte

Aufgrund ihrer Häufigkeit und Schwere zählen depressive Störungen zu den weltweit wichtigsten Volkskrankheiten. Bezogen auf Deutschland ergab das Bundesgesundheitsurvey von 1999 eine 12-Monats-Prävalenz von 17.2% für affektive Störungen, somatoforme Störungen und Angststörungen (Wittchen et al. 1999). In absoluten Zahlen handelte es sich zum Erhebungszeitpunkt Ende der Neunzigerjahre um 8.35 Millionen in Deutschland lebende Menschen, die an einer dieser Erkrankungen leiden. Darunter befinden sich etwa 6.3% mit affektiven Störungen. Neuere Zahlen aus dem Erhebungszeitraum 2005-2007 zeigen ein ähnliches Bild. 33% aller Versicherten erfüllten im Dreijahreszeitraum das Kriterium einer Indexdiagnose (F0-F5). Darunter hatte etwas mehr als jeder Zweite mindestens zwei psychiatrische Störungen, meist Kombinationen aus dem Bereich F3 (affektive Störungen) und F4 (neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen) (Gaebel et al. 2013). Diese hohen Prävalenzzahlen sind besonders besorgniserregend, da depressive Störungen mit einem hohen Risiko für Suizide behaftet sind. So sterben bis zu 15% der Patienten, die sich aufgrund schwerer depressiver Symptome in stationäre Behandlung begeben haben durch Suizid (Angst et al. 1999, O'Leary et al. 2001). Trotz einer Vielzahl nachgewiesener wirksamer medikamentöser und psychotherapeutischer Therapieansätze stellt die Behandlung der Depression weiterhin eine Herausforderung dar. So führt eine psychopharmakologische antidepressive Therapie bei einem ersten Behandlungsversuch nur in etwa einem Drittel der Fälle zu einer Remission der depressiven Symptome (Trivedi et al. 2006) und mit jedem weiteren Therapieversuch sinken die Ansprechraten weiter. Vor diesem Hintergrund ist eine Verbesserung der antidepressiv

wirksamen Therapieverfahren, sowie die Entwicklung neuer komplementärer Therapieansätze wünschenswert.

1.1.2. Gesundheitsökonomische Relevanz der Depression

Bezogen auf die „disability adjusted life years (DALY)“, d.h. die Zeit die man krankheitsbedingt kein normales, beschwerdefreies Leben führen kann, liegen die depressiven Störungen weltweit an der Spitze aller Erkrankungen (Murray et al. 1997, Vos et al. 2012). Diese Erkrankungsgruppe nahm zwischen 1990 und 2010 weiter deutlich zu (Vos et al. 2012). Zudem sind psychische Erkrankungen für einen hohen Teil der Inanspruchnahme medizinischer Versorgung und Frühberentung verantwortlich (Dannenberg et al. 2010, Gaebel et al. 2013). Psychische Störungen gehen auch mit einer deutlich verringerten Arbeitsproduktivität einher. Bezogen auf die vorangegangenen vier Wochen antworteten Patienten mit affektiven Störungen im Mittel 7.2 Tage nur eingeschränkt arbeitsfähig und 1.3 Tage arbeitsunfähig gewesen zu sein. Dies ist im Vergleich zu Personen ohne eine psychische Störung deutlich erhöht (0.3 Tage eingeschränkt, 0.1 Tage arbeitsunfähig) (Wittchen et al. 1999).

1.1.3. Symptomspektrum depressiver Störungen

Neben den für eine Depression typischen Symptomen einer gedrückten Stimmung, Verlust von Interesse beziehungsweise Freudlosigkeit, klagten viele Patienten auch über körperliche Beschwerden (Riedel et al. 2009). Typischerweise handelt es sich hierbei um Schmerzen, insbesondere um Rückenschmerzen und muskuläre Verspannungen, aber auch über Herz- oder Magen-Darmbeschwerden wird berichtet. Diese körperlichen Symptome können so ausgeprägt sein, dass sie im Vordergrund der depressiven Symptomatik stehen, im Sinne einer somatisierten Depression (Diefenbacher et al. 1994). Untersuchungen zeigen, dass nahezu jeder Patient mit einer psychiatrischen Diagnose (98.8%) mindestens eine zusätzliche somatische Diagnose besitzt. Dies gilt auch für Patienten mit affektiven Störungen (98.2%) (Gaebel et al. 2013). Es ist anzunehmen, dass eine Vielzahl der somatischen Begleitsymptome als somatische Diagnose verschlüsselt werden.

1.1.4. Wechselspiel von Depression und Schmerz

Vielen klinisch arbeitenden Ärzten wird eine Verbindung zwischen Depression und Schmerz ins Auge fallen. Wenn der Schmerz und die daraus resultierenden Einschränkungen im Alltag groß sind und dann eventuell Therapieerfolge ausbleiben, ist eine depressive Symptomatik deutlich wahrscheinlicher (Bair et al. 2003, Fishbain et al. 1997). Zudem nehmen Patienten mit Depression Schmerz stärker wahr und leiden mehr unter den funktionellen Einschränkungen. In Zahlen ausgedrückt leiden circa 65% aller Depressiven an zumindest einem Schmerzsymptom und 5-85% aller Schmerzpatienten an einer Depression (Blair et al. 2003), andere Zahlen berichten sogar von 13-100% Schmerzen bei Depressiven und 1.5-100% Depression bei Schmerzpatienten (Gormsen et al. 2006). Die Frage welche Erkrankung (die Depression oder die Schmerzen) ursächlich zu Grunde liegt ist insbesondere bei länger andauernden Krankheitsverläufen schwierig zu klären (Gambassi 2009, Fishbain et al. 1997).

1.1.5. Behandlungsmethoden

In Deutschland stehen eine Reihe pharmakologischer, psychotherapeutischer und alternativer Methoden zur Behandlung von Schmerzen bei Depression zur Verfügung. Aufgrund der oben beschriebenen häufig vorhandenen Verzahnung von Schmerz und Depression ist es in der Regel sinnvoll, mehrere Behandlungsansätze parallel zu verfolgen und auf die depressive Symptomatik und den Schmerz gleichzeitig einzugehen. In Bezug auf antidepressive Medikamente ist die schmerzlindernde Wirkung bei einigen Wirkstoffklassen, wie etwa den trizyklischen Antidepressiva oder selektiven Serotonin- und Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer, belegt. Sie zählen in der Behandlung chronischer Schmerzzustände zu den Mitteln der Wahl. So ist das trizyklische Antidepressivum Amitriptylin Mittel der ersten Wahl in der Behandlung chronischer Kopfschmerzen (S1 Leitlinie der DGN für chronische Kopfschmerzen, 2012). Für selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer, welche ein günstigeres Nebenwirkungsprofil aufweisen, ist die Evidenz inkonsistent (Dharmshaktu et al. 2012, Lindsay et al. 1981). Die WHO empfiehlt zudem in ihrem Schmerz-Stufenschema im Rahmen der adjuvanten Medikation Substanzklassen, die auch in der psychiatrischen Behandlung verwendet werden; unter ihnen etwa Antikonvulsiva und Benzodiazepine (World Health Organization, 1996). Die Vielzahl an verfügbaren alternativen Behandlungsmethoden zeigt, wie schwierig unspezifische Schmerzen häufig zu behandeln sind. Die S3 Leitlinie Rückenschmerz listet über mehrere Seiten diverse Methoden auf, worunter sich nur wenige mit gutem

Empfehlungsgrad befinden (Nationale Versorgungsleitlinie Kreuzschmerz, 2010). Dazu gehören Bewegungstherapie, Progressive Muskelrelaxation und Ergotherapie. Zusätzlich werden Psychoedukation, Rückenschule und Verhaltenstherapie empfohlen. Depression und Schmerz kommen häufig gemeinsam vor. Trotz der Vielzahl an Behandlungsmethoden ist es häufig schwierig, eine Verbesserung zu erzielen. Eine Kombination von depressivem Syndrom und Schmerzen bedeutet eine erhöhte Morbidität und stellt für die Behandlung eine zusätzliche Herausforderung dar. Insofern ist eine neue Therapieoption wünschenswert.

1.2. Magnetstimulation

1.2.1. Historischer und physikalischer Hintergrund

Spricht man von Magnetstimulation, so assoziiert man damit meist die transkranielle Magnetstimulation (TMS). Dabei handelt es sich um ein schmerzfreies Verfahren, das in der neurologischen Diagnostik seit Mitte der Achtzigerjahre des letzten Jahrhunderts in Verwendung ist.

Die physikalischen Grundlagen legte Michael Faraday 1831. Der englische Experimentalforscher, dem wir unter anderem die Grundgesetze der Elektrolyse verdanken, hatte die elektromagnetische Induktion entdeckt. Durch den Wechsel der magnetischen Flussdichte entsteht ein elektrisches Feld. Erstmals beschrieben wurde eine klinische Anwendung dieses Verfahrens Ende des 19. Jahrhunderts vom Arzt und Physiker Jacques-Arsène d'Arsonval am Collège de France in Paris. Eine klinische Relevanz erhielt diese Methode jedoch erst durch eine Gruppe von Forschern um Anthony Barker. An der Universität Sheffield demonstrierte Anthony Barker im Frühjahr 1985 vor Medizinstudenten die Möglichkeiten der transkraniellen Magnetstimulation und läutete somit die moderne Ära der Magnetstimulation ein (Siebner et al. 2007).

1.2.2. Bisheriger Einsatz in der Neurologie

Obwohl das Verfahren im Gegensatz zur Elektrostimulation schmerzfrei ist, wird es in der neurologischen Diagnostik nur bei gewissen Fragestellungen eingesetzt. Routinemäßig angewandt wird die Magnetstimulation zur Ableitung der motorisch evozierten Potenziale (MEP). Die Magnetspule wird hier in der Mehrzahl der Fälle über dem Gyrus praecentralis

positioniert, eine Platzierung über C7, L4, den Hirnnerven oder peripheren Nerven ist jedoch auch möglich. In den letzten Jahrzehnten wurde die Magnetstimulation zu Forschungszwecken verwendet, hat jedoch als Teil der Therapie noch keinen Einzug in den klinischen neurologischen Alltag gehalten (Bernhardt et al. 2006, Weyh et al. 2011, Hering 2010, Struppler et al. 2001 und 2004, Gündisch 2002).

1.2.3. Bisheriger Einsatz in der Psychiatrie

In der Psychiatrie wird das Verfahren überwiegend zur Hirnstimulation bei Depressionen, chronischem Tinnitus, schizophrener Negativsymptomatik oder therapierefraktären akustischen Halluzinationen angewandt (Slotema et al. 2010). Eine therapeutische Magnetstimulation der peripheren Nerven oder Muskel ist bisher wenig üblich und kaum systematisch untersucht.

1.2.4. Periphere Magnetstimulation

2003 publizierte eine Gruppe um Nicola Smania eine Studie, in der Patienten mit myofaszialem Schmerzsyndrom auf Höhe des M. trapezius lokal mit repetitiver peripherer Magnetstimulation (rPMS) behandelt wurden (Smania et al. 2003). Die Patienten wurden in eine Verum- und eine Placebo-Gruppe unterteilt, wobei die Patienten der ersten Gruppe an zehn aufeinanderfolgenden Tagen eine zwanzigminütige Behandlung mit 20 Hz auf Höhe des Trigger-Punkts erhielten und die Patienten der zweiten Gruppe eine Placebo-Behandlung in den selben Intervallen mit einem abgeschalteten Ultraschall Gerät. Die Patienten wurden vor beziehungsweise nach der Behandlung evaluiert und nochmals eine Woche beziehungsweise einen Monat nach Beendigung der Behandlung. Die Evaluierung beinhaltete unter anderem die Erfassung des Schmerzniveaus mithilfe der Visuellen Analogskala (VAS) und des Neck Pain and Disability Scale (NPAD), die Erfassung des Bewegungsradius der Halswirbelsäule sowie die Evaluierung der schmerzhaften Triggerpunkte. In der Interventionsgruppe zeigte sich im Gegensatz zur Placebo-Gruppe eine statistisch signifikante Verbesserung der Schmerzen und der Triggerpunkte nach der Behandlung. In der rPMS Gruppe konnte über den gesamten Nachuntersuchungszeitraum eine Verbesserung im Vergleich zur Placebo-Gruppe gezeigt werden, auch wenn dieser Effekt nicht statistisch signifikant ausfiel. Animierte von diesen Ergebnissen wurde zwei Jahre später eine Studie von Nicola Smania publiziert, die neben der rPMS-Interventionsgruppe

noch eine Gruppe mit Transkutaner Elektrischer Nervenstimulation (TENS) behandelte (Smania et al. 2005). Die Placebo-Gruppe erhielt wieder eine Scheinbehandlung mit einem abgeschalteten Ultraschallgerät. Auch in dieser Studie erfolgte die Evaluierung vor und nach Behandlung, danach wurden die Abstände jedoch auf einen Monat und drei Monate nach Behandlung ausgedehnt. Die Ergebnisse zeigten eine statistisch signifikante Besserung nach Beendigung der Behandlung in den beiden Interventionsgruppen, jedoch nahmen die Schmerzen in der rPMS-Gruppe auch nach Beendigung der Behandlung weiter ab, während sie in der TENS Gruppe wieder leicht zunahmen. Auch drei Monate nach Behandlung lag der NPAD Wert in der rPMS-Gruppe noch unter dem Wert nach Beendigung der Behandlung. In der Placebo-Gruppe hatten sich keine statistisch relevanten Veränderungen gezeigt. Diese Ergebnisse legen die Vermutung nahe, dass durch die rPMS-Behandlung Vorgänge in Gang gesetzt werden, die auch nach Beendigung der zweiwöchigen Behandlung die Schmerzen der Patienten weiter reduzieren.

1.3. Fragestellung

Depression ist eine Erkrankung mit großer Prävalenz und hoher gesellschaftlicher Relevanz. Die häufig zusätzlich zu den klassischen depressiven Symptomen auftretenden Schmerzen sind eine zusätzliche Bürde für den Patienten. Die uns zur Verfügung stehenden Therapien sind nur begrenzt wirksam, da nur ein Drittel aller Patienten auf Antidepressiva ansprechen. Die Evidenz für alternative Behandlungsmethoden ist gering. Daher ist die Suche nach neuen Therapieansätzen wichtig. Die Vorarbeit von Smania gibt berechtigten Anlass zur Annahme, dass mit der repetitiven Magnetstimulation ein zusätzlicher Nutzen für Patienten mit Depression erzielt werden kann.

1.3.1. Primäres und sekundäres Outcome

In Anlehnung an die Ergebnisse von Smania et al. stellten wir die Hypothese auf, dass eine repetitive Magnetstimulation des schmerzhaften Muskelbereichs zu einer deutlichen Verbesserung der Schmerzsymptomatik führt. Weiterhin wollten wir untersuchen, ob der Effekt über die Dauer der Behandlung anhält und im Follow Up nach drei Monaten noch nachweisbar ist. Da Schmerzen eine depressive Symptomatik verstärken können und häufiges Begleitsymptom einer depressiven Störung sind, ist zu untersuchen, ob es unter

einer Verum-Behandlung durch eine Verbesserung der Verspannungssymptomatik auch zu einer Verbesserung der depressiven Symptome kommt.

Das primäre Ziel dieser Studie war zu untersuchen, ob die periphere Magnetstimulation bei einer zehnmaligen Anwendung schmerzhaft Verspannungszustände im Schulter-Nackенbereich lindern kann. Erfasst wurde dies durch eine Veränderung des Neck Pain and Disability Scale (NPAD) zu Beginn (Tag 0) und Ende der Behandlung (Tag 10).

Als sekundäres Outcome wurde definiert, inwiefern sich die subjektive Verspannungssymptomatik zwischen Baseline und Follow Up Visite (Tag 90±3) veränderte, beziehungsweise zwischen Behandlungsende (Tag 10) und Follow Up Visite (Tag 90±3). Zudem soll untersucht werden, ob diese Behandlung einen positiven Effekt auf die depressive Symptomatik, gemessen mit der Hamilton Depression Scale (HAMD) und dem Beck-Depressions-Inventar (BDI) und die Anspannungs- und Angstsymptomatik, gemessen durch Self Rating Anxiety Scale (SAS) und Hamilton Anxiety Scale (HAMA) des Patienten hat. Die globale psychopathologische Veränderung im Behandlungs- und Beobachtungszeitraum wurde durch den Clinical Global Impression Skala (CGI) dokumentiert.

2. Methoden

2.1.Studiendesign

Bei der Untersuchung handelt es sich um eine zweiarmige, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie. Verglichen wurde eine rPMS-Verum-Gruppe mit einer Sham-Gruppe. Die Studie wurde zeitgleich an zwei Zentren, der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Sozialstiftung Bamberg sowie der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Regensburg durchgeführt. Es erfolgten zehn Behandlungen, jeweils an den Wochentagen. Eine Evaluierung erfolgte vor Behandlung (Baseline), direkt nach Behandlung (Tag 10) und drei Monate nach der Behandlung (Follow-Up).

	Screening	Baseline*	Behandlung										Follow-Up
Visite	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Tage	< 0	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	90 +/- 3
Anamnese	x												
Einwilligungserklärung und Aufklärung	x												

Kontrolle Ein- und Ausschlusskriterien	x	x													
Demographische Daten	x														
Randomisierung		x													
Begleiterkrankungen	x														
Internistisch-neurologischer Befund		x													
Aktuelle Medikation	x	x											x	x	
rPMS- Behandlung			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Dokumentation von unerwünschten Ereignissen (UE)			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Psychometrie (NPAD, HAMD, BDI, HAMA, SAS, CGI)		x	x										x	x	x

* Baseline-Visite kann zeitgleich mit 1. rPMS-Behandlung stattfinden

Tabelle 1: Studienplan

2.2. Probanden

Die Probanden wurden zwischen März 2013 und Dezember 2013 von den offenen Stationen der Klinik für Psychiatrie der Sozialstiftung Bamberg und zwischen August 2013 und März 2014 der Klinik für Psychiatrie der Universitätsklinik Regensburg rekrutiert.

Potenzielle Probanden wurden auf Station vom Studienarzt gesichtet (Screening) und nach Kontrolle der Ein- und Ausschlusskriterien über die Studie und die Behandlung aufgeklärt.

Wenn eine Einwilligung vorlag, wurden am Tag vor oder am Tag der Behandlung alle bei Baseline vorgesehene Befunde (Tabelle 1) vom Studienarzt erhoben. Die Randomisierung erfolgte durch die die Behandlung durchführenden medizinischen Fachangestellten, ohne, dass der Studienarzt oder die Patienten über ihre Gruppenzugehörigkeit informiert waren. Somit waren der Patient und der Studienarzt verblindet, der Behandler (= Medizinische Fachangestellte) jedoch nicht. Der Ordner mit der Randomisierungsliste wurde im Behandlungszimmer unter Verschluss gehalten.

Wenn Patienten nicht zum Follow Up erschienen, wurden ihnen die Selbstbeurteilungsfragebögen (BDI, NPAD und SAS) mit einem persönlichen Anschreiben und einem frankierten Rückumschlag zugesandt. Hierdurch sollte sichergestellt werden,

möglichst viele Daten für die Auswertung zu erhalten. Tabelle 1 zeigt den Studienplan mit zeitlichem Ablauf sowie den Inhalt der jeweiligen Visiten.

2.3. Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien waren eine unipolare oder bipolare depressive Episode (ICD 10: F32.x, F33.x oder F31.3-5) und eine subjektiv beklagte muskuläre Verspannung der Schulter-Nacken-Muskulatur von zumindest mittlerer Stärke (NPAD \geq 40 Punkte). Ausschlusskriterien waren eine bekannte Muskelerkrankung (z.B. Muskeldystrophien) oder neurodegenerative Erkrankungen (z.B. Amyotrophe Lateralsklerose), des Weiteren implantierte Pumpensysteme oder Herzschrittmacher, osteosynthetisches Material im Bereich der zu behandelnden Regionen, schwere Osteoporose oder Schwangerschaft. Zu den Ausschlusskriterien gehörten ferner auch eine muskelrelaxierende Medikation (z.B. Benzodiazepine in höheren Dosierungen: Diazepam \geq 20 mg oder dessen Äquivalenz) oder Muskelrelaxantien (wie beispielsweise Baclofen, Tolperison).

2.4. Verwendete Ratingskalen

Die in dieser Studie verwendeten Ratingskalen sind gängige und übliche Mittel um Schulter-Nacken-Schmerzen, beziehungsweise Depression und ängstliche Anspannung zu erfassen. Eine Übersicht über die verwendeten Beurteilungsskalen ist in Tabelle 2 dargestellt, die Beurteilungsskalen selbst sind im Anhang eingefügt.

Die **Neck Pain and Disability Scale** (NPAD) ist ein validierter Selbstbeurteilungsfragebogen mit 20 Fragen (Wheeler et al., 1999). Unter jeder Frage befindet sich eine Skala in Form eines horizontalen Streifens, die von links nach rechts reicht und die Zahlenwerte 0 bis 5 umfasst. Die Patienten wurden aufgefordert bei jeder Frage die für sie am meisten zutreffende Zahl auf der Skala anzukreuzen. Die Patienten wurden gebeten, nur ganze Zahlen anzukreuzen. Wenn dies nicht der Fall war, wurde die dem Kreuz am nächsten liegende Zahl für die Auswertung benutzt. Die Items erfassen Probleme bezüglich Nackenbeweglichkeit, Nackenschmerzintensität, Auswirkung der Schmerzen auf emotionaler und kognitiver Ebene und dadurch verursachte Einschränkungen im täglichen Leben. Ab 30 Punkten spricht man von einer moderaten Einschränkung, ab 50 Punkten von einer

schweren Einschränkung der Lebensqualität. Der NPAD und auch seine deutsche Version wurden in zahlreichen Studien validiert (Blozik et al. 2011, Wheeler et al. 1999, Goolkasian et al. 2002, Bremerich et al. 2008, Schellingerhout et al. 2011, Jooritsma et al. 2012).

Das **Beck-Depressions-Inventar** (BDI) wurde 1961 als psychologisches Testverfahren entwickelt, um die Schwere der depressiven Symptomatik im klinischen Bereich zu erfassen (Beck et al. 1961). Er ist der weltweit am häufigsten eingesetzte

Selbstbeantwortungsfragebogen für Depression und wird sowohl in der Forschung als auch der klinischen Praxis verwendet. Die hier verwendete Version ist die 1996 veröffentlichte revidierte Version BDI-II mit 21 Items (Hautzinger et al., 2006). Vom Patienten selbst wird zu den jeweiligen Fragen eine der vier Antwortmöglichkeiten angekreuzt. Falls mehrere Antworten angekreuzt werden, so wird die Antwort mit dem höheren Punktwert gewertet. Von einer milden Depression spricht man bei einem Summenwert von 14-19, bis 28 von einer mittleren Depression und ab 29 Punkten von einer schweren Depression (S3-Leitlinie Unipolare Depression, 2006). Der BDI-II hat sich in Studien als geeignetes Instrument zur Diagnose depressiver Erkrankungen und zur Verlaufskontrolle erwiesen. Er zeigt sowohl eine gute Reliabilität als auch Validität (Richter et al. 1998, Wang et al. 2013, Kühner et al. 2007, Hautzinger et al. 2006).

Die **Hamilton Rating Scale for Depression** (HAMD) ist eine klinische Fremdbeurteilungsskala, die 1960 von Max Hamilton eingeführt wurde (Hamilton, 1960). Anhand des 21 Items umfassenden Bogens wird ein strukturiertes Interview geführt und dabei der Schweregrad der einzelnen Symptome dokumentiert. Die Punkteskala geht von 0-2 oder 0-4. Ab einem Punktwert von 20 spricht man von einer mittelschweren, ab 30 Punkten von einer schweren Depression (Hamilton 1960). Obwohl es in den letzten Jahren durchaus Stimmen gibt, die eine Revision des HAMD wünschen, ist es weiterhin eines der am meisten verwendeten Fremdbeurteilungsskalen für Depression (Bagby et al. 2004, Furukawa 2010).

Die **Hamilton Anxiety Rating Scale** (HAMA) erfasst die Schwere von Angstzuständen sowohl anhand der psychischen als auch somatischen Symptome. Insgesamt werden 14 Symptome, die mit einer fünfstufigen Skala von „nicht vorhanden“ bis „sehr stark“ bewertet werden sollen, abgefragt. Die Skala wurde 1959 von Max Hamilton entwickelt (Hamilton et al. 1959). Sie ist mehr für die Verlaufsbeobachtung geeignet als zur Diagnostik, weil sie wenig Beitrag zur Differentialdiagnostik leistet (Beneke et al. 1987, Bandelow et al. 1994). 14-17 Punkte

weisen auf eine milde Angstsymptomatik, 18-24 auf eine moderate Angstsymptomatik und 25 Punkten oder mehr auf eine schwere Angstsymptomatik hin.

Die **Zung Self Rating Anxiety Scale (SAS)** wurde von William W.K. Zung 1971 entwickelt, um das Angst- und Anspannungsniveau von Patienten zu quantifizieren (Zung et al. 1971).

Hierbei berichtet der Patient in den vier Bereichen Kognition, Motorik, zentrales - und vegetatives Nervensystem, wie sehr eine Aussage auf ihn zutrifft. Insgesamt handelt es sich um 20 Items. Der Summenwert bis 44 Punkte gilt als nicht pathologisch. Unter 49 Punkten wird die Symptomatik als mild, zwischen 50 und 74 Punkten als stark und ab 75 Punkten als sehr stark ausgeprägt bewertet (Zung 1971).

Die **Clinical Global Impression Skala (CGI)** ist ein Maß um die Schwere einer psychiatrischen Beeinträchtigung zum Zeitpunkt der Erhebung zu beurteilen (Guy, 1976). Es handelt sich dabei um eine subjektive Einschätzung des Untersuchers, der den Patienten mit anderen Patienten mit derselben Diagnose vergleicht und dabei auf seinen Erfahrungsschatz zurückgreift. Auf der Skala steht 1 für nicht beurteilbar, 2 für überhaupt nicht krank, bis 7 für schwer krank und 8 für extrem schwer krank (Guy 1976 und 2000, Busner et al. 2007).

Name	Kürzel	Beurteilungsbe- reich	Selbst- Beurteilungs- -Skala	Fremd- Beurteilungs- Skala	Entwik- klungsjahr	Item- anzahl
Neck Pain and Disability Scale deutsch	NPAD-d	Schulter- Nacken- Funktion und - Einschränkung	x			20
Beck Depressions- Inventar-II	BDI-II	Depression	x		1996 (revidierte Fassung)	21
Hamilton Depression Scale	HAMD	Depression		x	1960	21
Hamilton Anxiety Rating Scale	HAMA	Anspannung		x	1959	14
Zung Anxiety Self- Assessment Scale	SAS	Anspannung	x		1971	20
Clinical Global Impression	CGI	Schweregrad der Erkrankung		x	1976	1

Tabelle 2: verwendete psychometrische Skalen

2.5. Studienbehandlung

Bei der rPMS kommen dieselben Magnetstimulatoren zur Anwendung, wie sie auch bei der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) in der Behandlung depressiver Störungen eingesetzt werden. In dieser Studie wurde ein Magnetstimulator der Firma Magventure, Modell MagPro X100 mit der Rundspule, Modell MMC-140-II verwendet. Während der Behandlung sitzt der Patient auf einem Stuhl, der auch bei Kopf- und Nackenmassagen verwendet wird, und hat den Rücken dem Behandler zugewandt.



Abbildung 1: Proband während der Behandlung zu Übungszwecken.



Abbildung 2: Proband während der Behandlung zu Übungszwecken.

Die Behandlung fand grundsätzlich bei bekleidetem Patienten statt, wobei dickere Kleidungsstücke wie Jacken oder Pullover abgelegt werden. Jeder Patient erhielt, nachdem er sich gesetzt hatte, Kopfhörer, die mit einem Geräuschgenerator verbunden waren. Dies diente einer effektiven Verblindung des Patienten, da das Magnetstimulationsgerät während der Behandlung ein Geräusch aussendet, das in der Lautstärke mit der Magnetfeldstärke während der Behandlung korreliert. Bei niedriger Behandlungsintensität, wie etwa in der Sham-Gruppe fällt das klackende Geräusch deutlich leiser aus. Die Behandlung wurde von einer in dieser Methode erfahrenen medizinischen Fachangestellten durchgeführt. Während der Behandlung hatte der Patient jederzeit die Möglichkeit, über Unwohlsein oder ähnliches zu berichten. Vor Beginn der Behandlung wurde der Patient aktiv von der Fachangestellten danach gefragt, ob es zu unerwünschten Ereignissen nach der letzten Behandlung gekommen war. Bei der ersten und letzten Behandlung war ein Arzt zugegen, der nicht der Studienarzt ist, um evtl. bestehende medizinische Fragen zu beantworten. Im Falle von akut auftretenden Nebenwirkungen (z.B. Übelkeit, orthostatischen Problemen) ist während des gesamten Behandlungszeitraums ein Arzt in Rufbereitschaft erreichbar. Dabei durfte es sich

aus Gründen der Verblindung nicht um den Studienarzt handeln.

2.6. Behandlungsregime und zeitlicher Ablauf

Jede Behandlungssitzung dauerte etwa zehn Minuten und wurde an zehn aufeinanderfolgenden Werktagen durchgeführt. Die Behandlung unterteilte sich für alle Patienten in eine Aufwärm- und eine Behandlungsphase, siehe Tabelle 3. In der Aufwärmphase erhielt der Patient 15 Stimulationsserien (= Trains) mit je zwei Sekunden Pause dazwischen. Ein Train bestand aus 15 Impulsen zu je 5 Hz. In der Behandlungsphase erhielt der Patient erneut 15 Trains mit je zwei Sekunden Pause dazwischen, jedoch bestand der Train dieses Mal aus 45 Impulsen mit je 15 Hz. Der Ablauf war bei den Verum- und Sham- Gruppen identisch, nur die Stimulationsstärke variierte. In der Verum-Gruppe erhielten die Patienten in der Aufwärmphase 15-20% der maximalen Stimulatorleistung. Ziel war eine schmerzfreie Behandlung mit sichtbarer Aktivierung einzelner Muskelfasern. In der Behandlungsphase wurde die Stimulationsstärke um 3-5% erhöht. Dies erfolgte immer in Rücksprache mit dem Patienten, da die Behandlung weiterhin schmerzfrei sein sollte. Ein sichtbares Zucken einzelner Muskelgruppen war erwünscht. Die Sham Gruppe erhielt eine Stimulation von 5-10% der maximalen Stimulationsleistung, die in der Behandlungsphase nicht weiter erhöht wurde. Die Patienten sollten eine oberflächliche Stimulation der Haut wahrnehmen können, jedoch sollte es zu keinen Kontraktionen von Muskelfasern oder –gruppen kommen. Schmerzhafte Wahrnehmungen sollten ebenfalls nicht auftreten.

Sham		Verum	
5-10 % der maximalen Stimulationsleistung biphasische Wellenform 5 Hz 15 Impulse/Reizserie (= Train) 15 Trains mit je 2 Sekunden Intervall	Aufwärm-Phase	15-20% der maximalen Stimulationsleistung biphasische Wellenform 5 Hz 15 Impulse/Reizserie (=Train) 15 Trains mit je 2 Sekunden Intervall	
unveränderte Stimulationsleistung biphasische Wellenform 15 Hz 45 Impulse/Train 15 Trains mit je 2 Sekunden Intervall		3-5 % höher als in Aufwärm- Phase biphasische Wellenform 15 Hz 45 Impulse/Train 15 Trains mit je 2 Sekunden Intervall	

Tabelle 3: Stimulationsprotokoll

Die zuvor definierten Muskelpartien wurden jeweils dreimal mit je einem Train pro Muskelpartie abgefahren. Die Muskelpartien bestanden aus der paravertebralen Muskulatur vom siebten Halswirbel bis zum zwölften Brustwirbel, dem rechten und linken Trapeziusbereich sowie der rechten und linken Latissimus dorsi-Gruppe (siehe Abbildung 3).

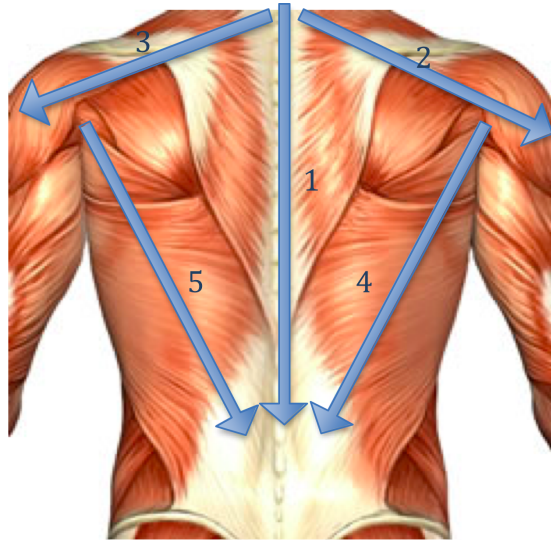


Abbildung 3: Reihenfolge der Muskelgruppenstimulation.

(entnommen aus Atlas der Anatomie des Menschen, Frank H. Netter, Thieme 1997, 2. Auflage)

1. Paravertebrale Muskulatur
2. Rechter M. trapezius
3. Linker M. trapezius
4. Rechter M. latissimus dorsi
5. Linker M. latissimus dorsi

2.7. Randomisierung

Die Randomisierung erfolgte durch eine Blockrandomisierung. Die Blocklänge betrug 4, ausgewählt von einer Liste mit 200 fünfstelligen Zufallszahlen. Die Rangzahl wurde nach der Größe der ausgewählten Zahlen vergeben. Die zwei kleinsten Zahlen wurden der Verum-Gruppe, die mit den zwei größeren Zahlen der Sham-Gruppe zugeordnet.

2.8. Gewährleistung der Verblindung

Die Geheimhaltung über die Art der Behandlung (Verum oder Sham) wurde über unterschiedliche Wege gewährleistet. Zum Einen durch die oben beschriebene Randomisierung, in welche der Studienarzt nicht involviert war. Zudem war der Studienarzt während der Behandlung niemals anwesend und hatte auch keinen Zugriff auf die Randomisierungsliste. Die Patienten selbst waren ebenfalls gegenüber dem Behandlungsverfahren verblindet, was durch die Verwendung des Geräuschgenerators gewährleistet wurde. Zum Anderen wurde ausgeschlossen, dass die Patienten jeweils zuvor schon eine rTMS- oder rPMS-Behandlung erhalten hatten. Die Entblindung des Studienarztes erfolgte erst, nachdem alle Patienten in der Follow Up Visite gewesen und die Daten erhoben waren.

2.9. Offene Pilot-Studie

Von 26.06.2012 und 19.07.2013 erfolgte eine offene Pilot-Studie in der psychiatrischen Klinik Bamberg, um das Studiendesign zu testen und Hinweise auf die Effektstärke zu erhalten. Es wurden in diesem Zeitraum 30 Patienten unter den oben beschriebenen Verum-Bedingungen behandelt. Für sie galten dieselben Ein- und Ausschlusskriterien, wie sie in der späteren Hauptstudie beschrieben (siehe 2.4) sind. Es erfolgte ein Rating mittels BDI, HAMD und NPAD vor und nach der zehnmaligen Behandlung.

2.10. Ethikvotum und Studienregistrierung

Die Studie wurde mit Votum vom 16.11.2012 durch die Ethik Kommission der Universität Regensburg genehmigt. Am 3. Juli 2013 wurde die Studie bei der WHO und dem Deutschen Register Klinischer Studien unter der Nummer DRKS00005078 registriert.

2.11. Fallzahlschätzung

Bei der Studie handelt es sich um eine erste Pilotstudie, die die Wirkung der rPMS in der Behandlung schmerzhafter muskulärer Verspannungen im Rahmen depressiver Störungen untersucht. Hinweise auf die zu erwartende Effektstärke liegen bei fehlenden Voruntersuchungen mit verblindetem und randomisiertem Studiendesign nicht vor, so dass

wir uns in der Fallzahl an den Studien von Smania (Smania et al., 2003 und 2005) orientierten.

2.12. Statistische Methoden

Gerechnet wurden zweifaktorielle Varianzanalysen mit der Zugehörigkeit zur experimentellen Gruppe (Verum- vs. Sham-Behandlung) als Gruppenfaktor, dem Messzeitpunkt (Prä- vs. Postbehandlung) als Messwiederholungsfaktor, und den Depressionsskalen (BDI, HAMD), der Schmerzskala (NPAD), den Anspannungsskalen (SAS, HAMD) und der CGI-Einschätzung als abhängigen Variablen. Ein signifikanter Interaktionseffekt Gruppe * Zeitpunkt würde dabei darauf hindeuten, dass sich der Verlauf der abhängigen Variablen von der Prä- zur Posttestung für die beiden experimentellen Gruppen unterscheidet.

Die Auswertung erfolgte per-protocol. Es wurden alle 50 Patienten in die Auswertung übernommen.

3. Ergebnisse

3.1. Offene Pilot-Studie

Zwischen Juni 2012 bis Juli 2013 wurden insgesamt 30 Patienten, die über moderate bis starke schmerzhaftes Schulter-Nacken-Verspannungen im Rahmen depressiver Störungen klagten, mit dem oben beschriebenen Verum-Behandlungsprotokoll behandelt. Neben demographischen Daten (siehe Tabelle 4) und Diagnose wurden auch NPAD, BDI und HAMD jeweils vor und nach der Behandlung vermerkt. Analysiert wurden alle Patienten mit einer depressiven Grunderkrankung und einem NPAD zu Beginn der Behandlung von mindestens 40 Punkten.

<u>Alter (in Jahren)</u>			
Durchschnitt: 45	Minimum: 23	Maximum: 69	
<u>Patienten</u>			
Gesamt: 30	weiblich: 22	männlich: 8	

Tabelle 4: demographische Daten der Patienten der Offenen Pilotstudie

Die rPMS-Behandlung wurde von allen Patienten komplikationslos vertragen, klinisch-relevante Nebenwirkungen traten nicht auf.

Bei Baseline fand sich ein mittlerer NPAD von 54 Punkten (SD 10,97), der nach Behandlung auf 40 Punkte (SD 22,26) absank ($p=0,0005$). Auch die depressive Symptomatik zeigte sich unter der Behandlung rückläufig (HAMD: 15 (SD 7,85) vs. 12 (SD 5,49); $p=0,003$; BDI: 25 (SD 12,31) vs. 21 (SD 12,89); $p=0,026$). Im T Test bestätigte sich die signifikante Verringerung der erhobenen Parameter durch die Behandlung (signifikante Verringerung des NPAD-Wertes ($t_{(29)}=4.07$, $p<.0005$), signifikante Verringerung des HAMD-Wertes ($t_{(29)}= 3,24$, $p<0.003$), signifikante Verringerung des BDI-Wertes ($t_{(29)}= 2,34$, $p<0.026$).

Die Ergebnisse sind in Diagramm 1 dargestellt.

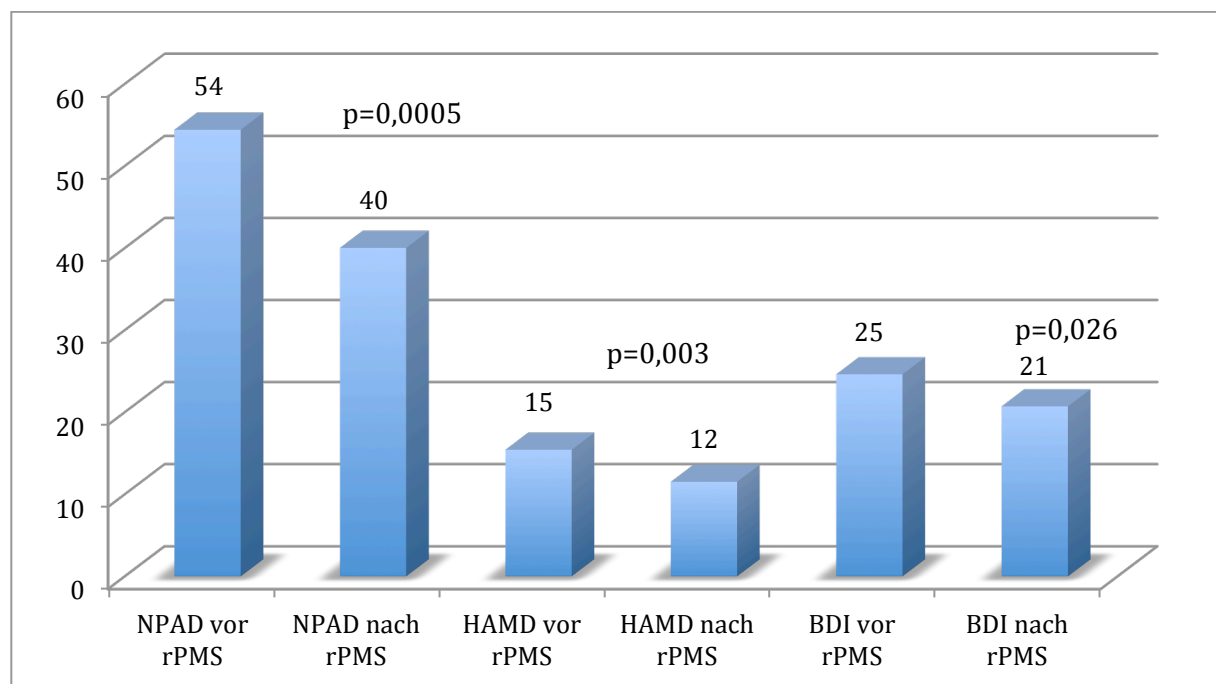


Diagramm 1: NPAD, HAMD und BDI im Vergleich zu vor und nach Behandlung mit p-Wert.

3.2.Hauptstudie

Basierend auf dieser Pilotstudie wurde die kontrolliert-randomisierte, bizenrische Hauptstudie geplant und im genannten Zeitraum durchgeführt.

3.2.1. Ein- und Ausschlüsse, Flussdiagramm

Es wurden 50 Patienten in die Studie eingeschlossen und randomisiert.

26 Patienten wurden der Verum Gruppe (16 Frauen, 10 Männer) und 24 Patienten der Sham Gruppe (13 Frauen, 11 Männer) zugeordnet. Der Patientenfluss ist in Diagramm 2 dargestellt.

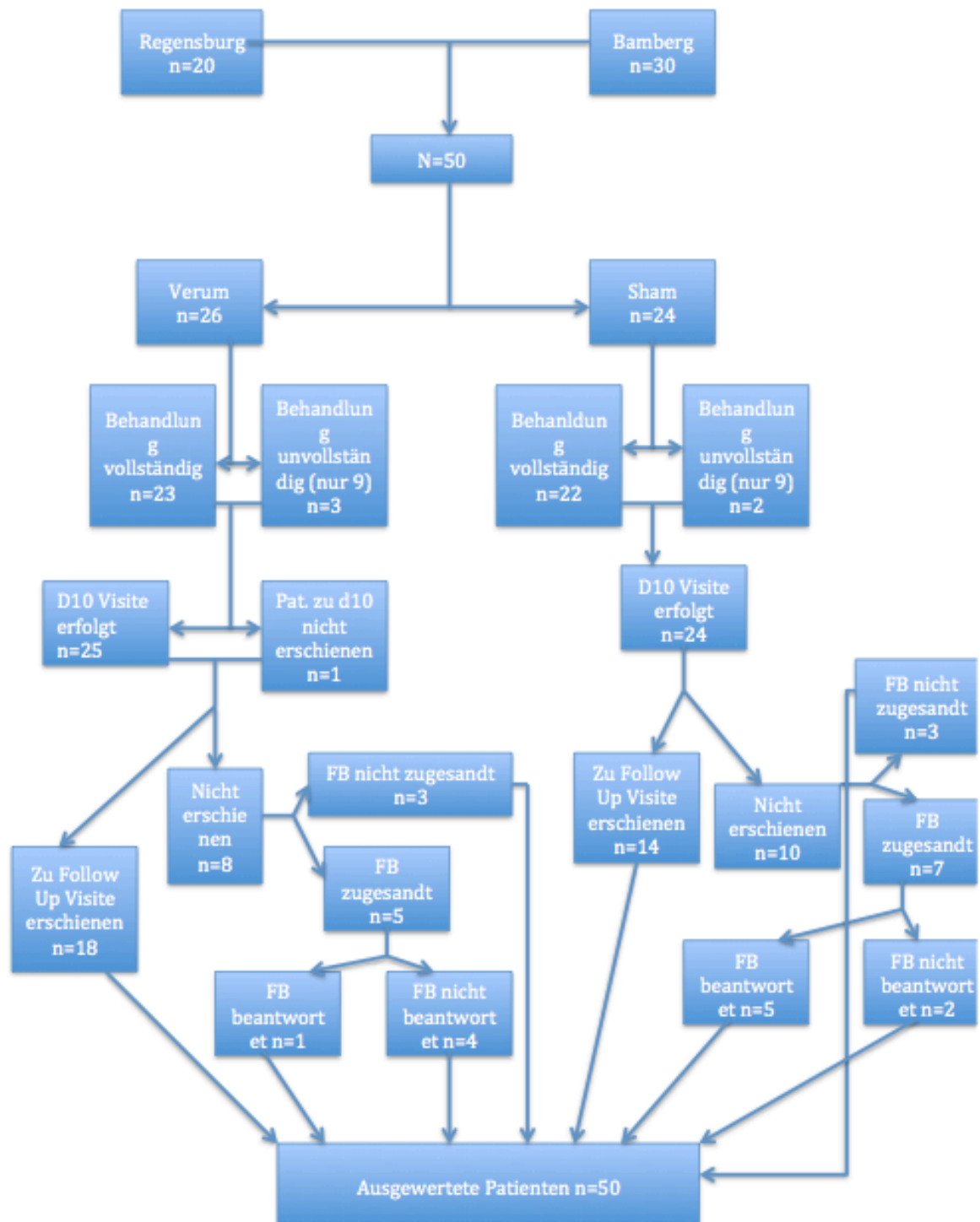


Diagramm 2: Flussdiagramm

3.2.2. Rekrutierung

Im Zentrum Bamberg begann die Rekrutierung der Patienten durch den Studienarzt am 21.03.2013 und wurde mit dem letzten Follow Up Gespräch am 31.03.2014 beendet. Im Zentrum Regensburg wurde der erste Patient am 19.08.2013 eingeschlossen, das letzte Follow Up Gespräch fand am 4.06.2014 statt. Insgesamt fünf Patienten erhielten nur neun von zehn Behandlungen, die Gründe hierfür waren allesamt, dass die Patienten einen Behandlungstermin vergessen hatten. 18 Patienten waren nicht zum Follow Up-Termin erschienen. Gründe für das Nicht-Erscheinen wurden von keinem Patienten angegeben. Einem Teil dieser Patienten, nämlich aus dem Bamberger Arm, konnte der Fragebogen mit den Selbstbeurteilungsskalen zugesandt werden (n=12). Sechs Patienten hatten diesen im weiteren Verlauf beantwortet zurückgesandt.

3.2.3 Patientencharakteristika

In Tabelle 5 sind die demographischen Daten der Patienten dargestellt.

		Gesamt	Verum	Sham
Alter	Durchschnitt	44 (SD 12)	46	42
Geschlecht	weiblich	29	16	13
	männlich	21	10	11
soziale Situation	alleinlebend	13	9	4
	mit Partner/Familie lebend	37	17	20
berufliche Situation	vollbeschäftigt	16	7	9
	Teilzeit			
	beschäftigt	10	4	6
	arbeitslos	17	10	7
	Hausfrau/-mann	2	1	1
	vorzeitig berentet	3	2	1
	Altersrente	0	0	0
	in Ausbildung	2	2	0
BMI		26	26	26
Familienanamnese bezüglich psychiatrischer Erkrankungen	positiv	29	14	15
	negativ	21	12	9
Diagnose	F31.5	1	0	1
	F32.1	10	5	5
	F32.2	16	10	6
	F32.3	1	1	0

F32.9	2	1	1
F33.1	3	0	3
F33.2	16	8	8
F33.3	1	1	0

Tabelle 5: Demographische Daten der Patienten in Bezug auf Gruppe in absoluten Zahlen

Bei Baseline zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf den Schweregrad der Schmerzsymptomatik im Schulter-Nacken-Bereich gemessen mit dem NPAD. Dies galt auch für alle übrigen erhobenen psychometrischen Skalen. Auch bezüglich Gewicht, Größe, Alter, Geschlecht, BMI, Blutdruck (systolisch und diastolisch) und Herzfrequenz zeigten sich keine relevanten Gruppenunterschiede (Siehe Tabelle 6).

	Levene-Test der Varianzgleich- heit		T-Test für die Mittelwert- gleichheit		
	F	Signifi- kanz	T	df	Sig. (2- seitig)
BDI1	,045	,833	-,069	48	,946
			-,069	47, 89 9	,945
HAMD1	,860	,358	,251	48	,803
			,253	46, 97 9	,801
CGI1	,035	,852	-,877	48	,385
			-,878	47, 89 1	,384
NPAD1	,002	,965	,335	48	,739

			,337	47, 92 6	,738
HAMA1	,075	,785	-,247	48	,806
			-,247	47, 69 6	,806
SAS1	1,603	,212	-,399	47	,692
			-,405	46, 20 7	,687
GEWIC HT	,722	,400	,326	45	,746
			,325	43, 38 5	,747
GROESS E	,761	,388	,481	45	,633
			,482	44, 96 4	,632
RRSYST	4,426	,041	,283	45	,778
			,285	41, 16 2	,777
RRDIAS T	3,983	,052	1,249	45	,218
			1,255	43, 35 3	,216
HF	,240	,627	2,004	45	,051
			2,003	44,	,051

				73 5	
BMI	2,891	,096	-,019	45	,985
			-,019	41, 04 9	,985

Tabelle 6: T-Test bei unabhängigen Stichproben

	Wert	df	Asymptomatische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,278	1	,598		
Kontinuitäts korrektur	,058	1	,810		
Likelihood- Quotient	,279	1	,598		
Exakter Test nach Fisher				,775	,405
Zusammenhang linear- mit-linear	,273	1	,601		
Anzahl der gültigen Fälle	50				

Tabelle 7: χ^2 -Tests für die Unterschiede der nicht kontinuierlichen Variablen

3.2.4. Zusammenfassung der primären und sekundären Endpunkte

In den Tabellen 7 und 8 sind die numerischen Ergebnisse des jeweils primären und sekundären Outcome zusammengefasst.

			Baseline	Tag 10
Schulter-Nacken-Verspannung	NPAD	Verum (n=25)	59	44
		Sham (n=24)	60	45
Depression	HAMD	Verum (n=25)	23	17
		Sham (n=23)	24	17
	BDI	Verum (n=25)	25	20
Sham (n=24)		25	20	
Anspannung	HAMA	Verum (n=24)	25	19
		Sham (n=22)	26	20
	SAS	Verum (n=24)	49	42
Sham (n=23)		48	45	
Klinischer Gesamteindruck	CGI	Verum	5	4
		Sham	5	4

Tabelle 8: primäres Outcome vor (Baseline) und nach Behandlung (Tag 10)

		Baseline	Tag 10	Follow Up
Schulter-Nacken-Verspannung	Verum (n=19)	57	43	39
	NPAD Sham (n=19)	61	45	40
Depression	Verum (n=18)	22	17	15
	HAMD Sham (n=14)	24	17	16
	Verum (n=19)	24	20	19
	BDI Sham (n=19)	25	20	17
Anspannung	Verum (n=17)	25	20	15
	HAMA Sham (n=14)	24	20	16
	Verum (n=18)	47	41	43
	SAS Sham (n=18)	47	45	42
Klinischer Gesamteindruck	Verum (n=18)	5	4	3
	CGI Sham (n=14)	5	4	3

Tabelle 9: Zusammenfassung Ergebnisse sekundäres Outcome vor Behandlung (Baseline) und bei Follow Up

die angegebene N bezieht sich auf die Patienten für die Daten vollständig vorhanden waren

Bei einer zehnmaligen Behandlung reduzierte sich der NPAD um 15 Punkte in der Verum- (SD 15 und 18) und 15 Punkte in der Sham-Gruppe (SD 13 und 21). Ein hochsignifikanter Haupteffekt für den Zeitpunkt (vorher versus nachher) ist für beide Gruppen gegeben ($F_{(1,47)}=24,187$, $p<0,0005$). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen zeigt sich jedoch nicht.

Wenn man den gesamten Untersuchungszeitraum zwischen Baseline und Follow Up ansieht, verändert sich der NPAD von 57 Punkten (SD 16) auf 39 Punkte (SD 23) in der Verum-Gruppe und von 61 (SD 14) auf 40 Punkte (26) in der Sham-Gruppe. Ein signifikanter Haupteffekt für

den Zeitpunkt (vor Behandlung versus Follow up) ist für beide Gruppen gegeben ($p < 0,0005$). Auch hier liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vor.

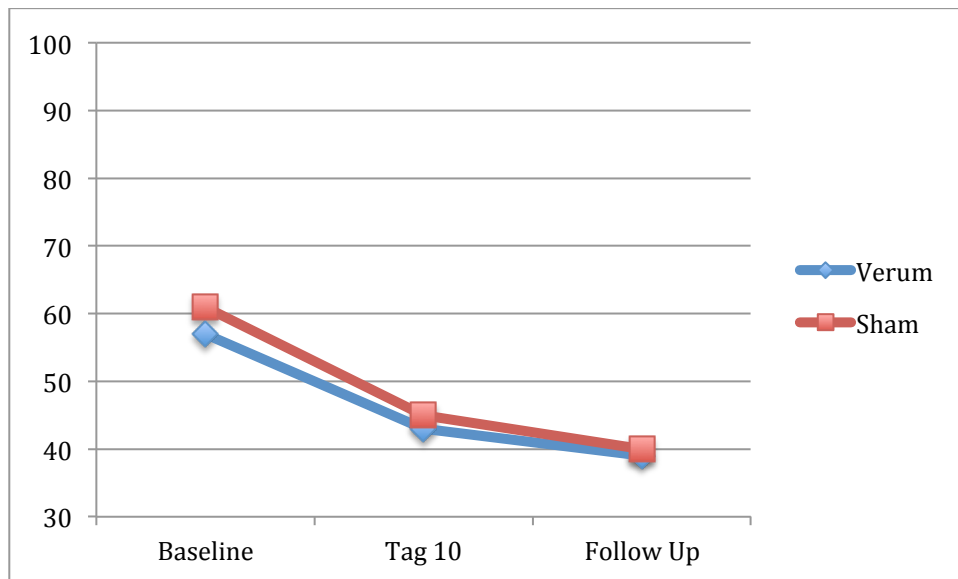


Diagramm 3: Veränderung im NPAD

Der HAMD verändert sich über den Behandlungszeitraum hinweg von 23 (SD 7) auf 17 (SD 7) in der Verum-Gruppe und von 24 (SD 6) auf 17 (SD 8) in der Sham-Gruppe. Das entspricht Verbesserungen von fünf beziehungsweise sieben Punkten innerhalb von zwei Wochen. Im BDI zeigt sich eine Veränderung von 25 (SD 10) auf 20 Punkte (SD 10) in der Verum- als auch in der Sham-Gruppe (SD 10 und 9).

Die Gesamtverbesserung des HAMD zwischen Baseline und Follow Up beträgt sieben Punkte in der Verum-Gruppe (SD 8 und 7) und acht Punkte in der Sham-Gruppe (SD 6 und 10). Der BDI zeigt diesen Trend ebenso, hier sinkt der Punktezah im gesamten Beobachtungszeitraum um fünf Punkte in der Verum-Gruppe (SD 10 und 11) und sieben Punkte in der Sham-Gruppe (SD 9 und 13). Einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezogen auf die depressive Symptomatik gibt es nicht.

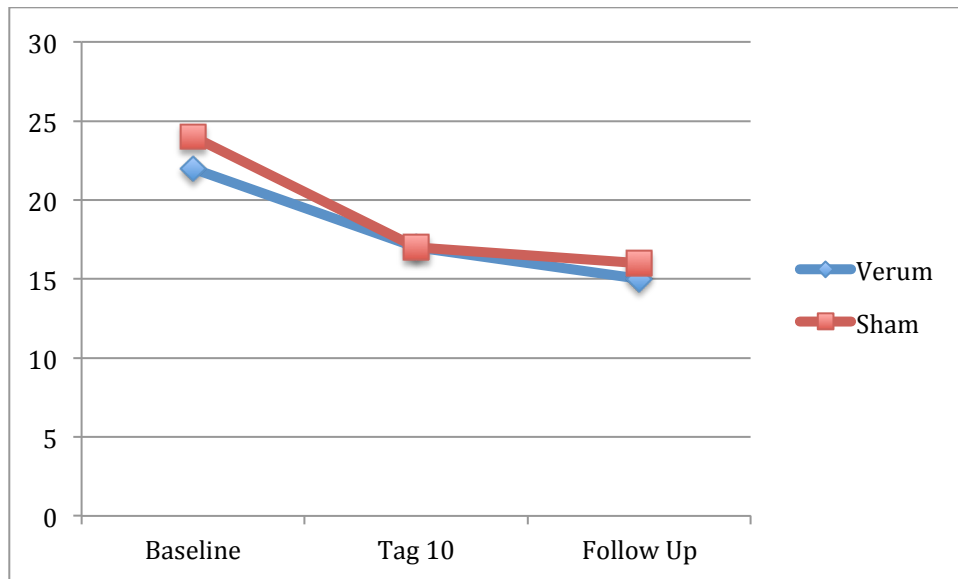


Diagramm 4: Veränderung im HAMD

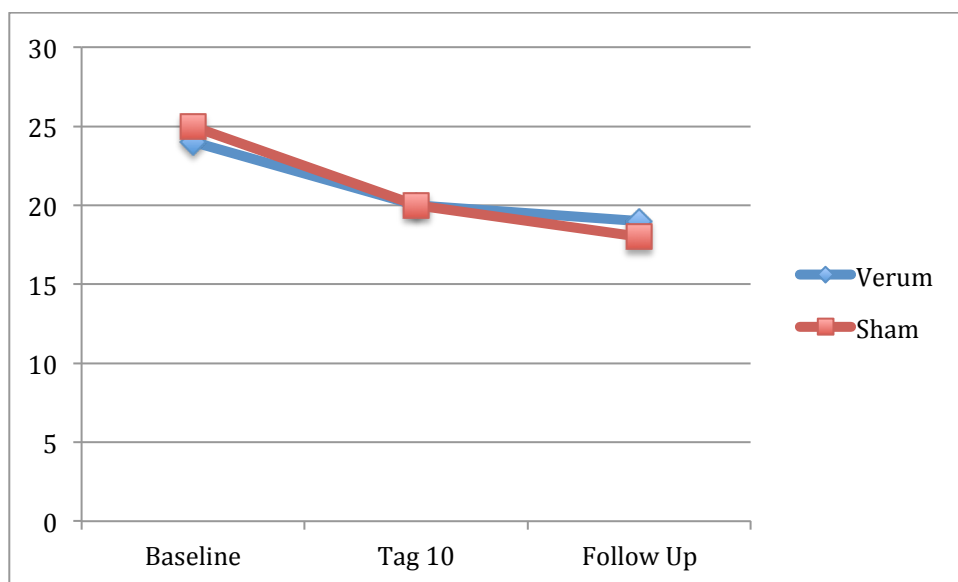


Diagramm 5: Veränderung im BDI

Bezüglich der Angst- und Anspannungssymptomatik zeigten sich während des Behandlungszeitraums folgende Veränderungen: Der HAMA reduziert sich von 25 (SD 7) auf 19 Punkte (SD 8) in der Verum-Gruppe und 26 (SD 6) auf 20 (SD 7) in der Sham-Gruppe. Der SAS von 49 (SD 11) auf 42 Punkte (SD 8) beziehungsweise 48 (SD 8) auf 45 Punkte (SD 8) in der Sham-Gruppe. Es handelt sich um eine statistisch signifikante Veränderung in beiden Gruppen ($p=0,001$), jedoch nicht um einen Gruppenunterschied. Betrachtet man den Gesamtbeobachtungszeitraum von drei Monaten, beträgt die Veränderung bei HAMA minus zehn Punkte in der Verum-Gruppe (SD 8 und 8) und minus acht Punkte in der Sham-Gruppe

(SD 5 und 11). Die statistische Signifikanz beträgt für beide Gruppen $p < 0.0005$). Im SAS besteht eine Veränderung von minus vier in der Verum- (SD 10 und 7) und minus fünf in der Sham-Gruppe (SD 8 und 10). Auch hier zeigt sich für beide Gruppen eine statistisch signifikante Besserung ($p = 0.013$), ohne dass sich jedoch ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachweisen lässt.

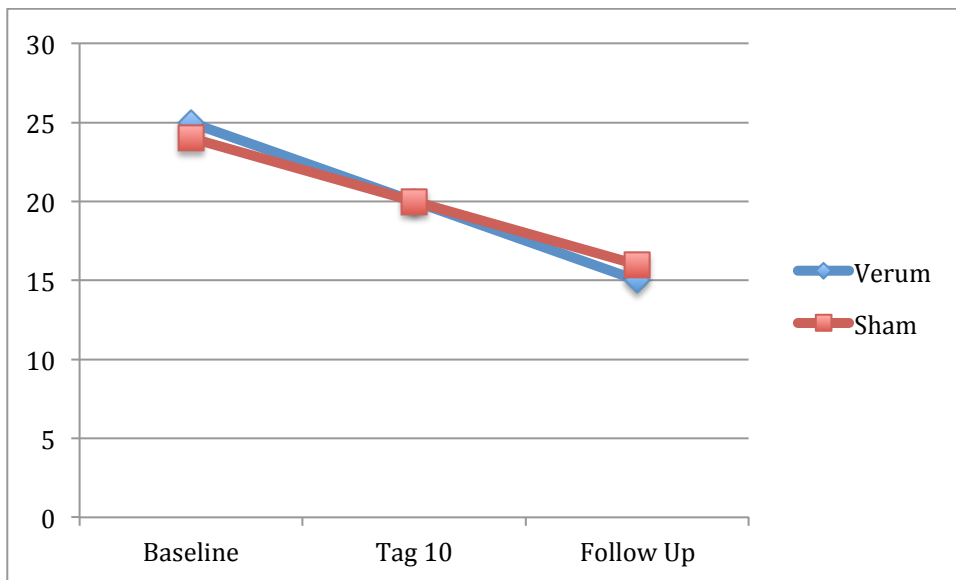


Diagramm 6: Veränderung im HAMA

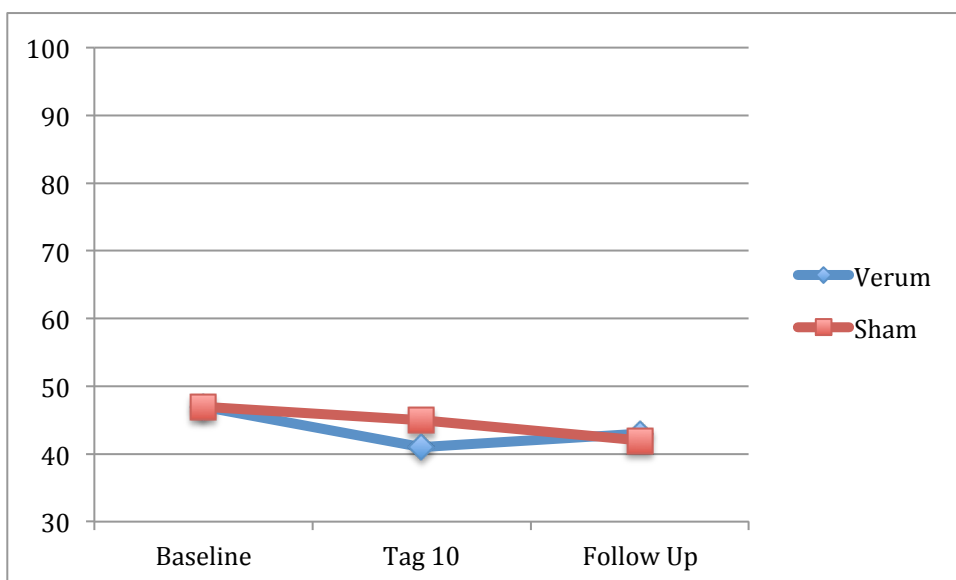


Diagramm 7: Veränderung im SAS

Der CGI lag bei Baseline bei fünf (SD 0,6) in der Verum-Gruppe und sechs (SD 0,6) in der Sham-Gruppe. Nach zehnmaliger Behandlung lag der CGI bei vier (SD 0,8) in der Verum-Gruppe und vier (SD 0,8) in der Sham-Gruppe. Zum Zeitpunkt des Follow Up lag der Wert sowohl in der Verum- als auch der Sham-Gruppe bei drei (SD 1,1 und 1,4). Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorher-Nachher Effekt ($p < 0,0005$), aber kein Gruppenunterschied.

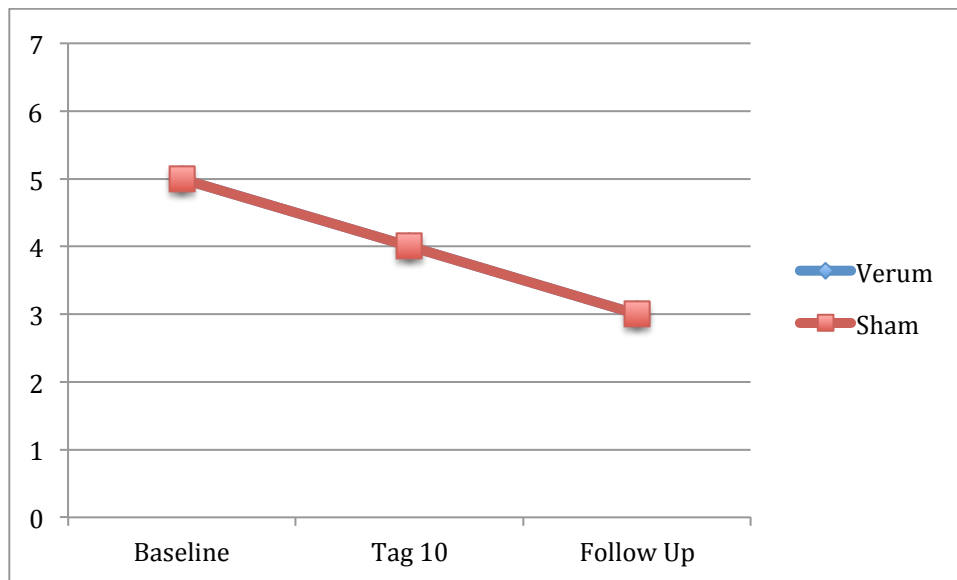


Diagramm 8: Veränderung im CGI

3.2.5. Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse wie Muskelkater, Zittern, Schwindel, Kribbelparästhesien, Nackenschmerzen oder Lumbago wurden bei insgesamt 13 Patienten beschrieben (24%) (siehe Tabelle 9). Ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der unerwünschten Ereignisse zwischen beiden Gruppen existierte nicht.

Art des beschriebenen Ereignisses	gesamt	Verum	Sham
Muskelkater	6	3	3
Zittern	3	2	1
Schwindel	1	1	0
Kribbeln	1	1	0
Nackenschmerzen	1	0	1
Lumbago	1	1	0

Tabelle 10: Verteilung der unerwünschten Ereignisse

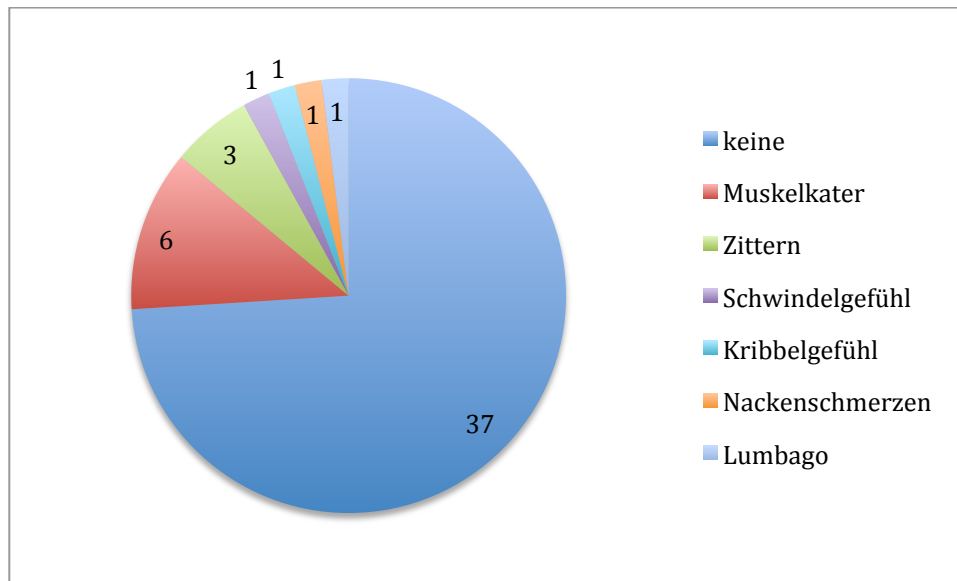


Diagramm 9: Verteilung der unerwünschten Ereignisse.

Bei keinem der berichteten unerwünschten Ereignisse schätzte der Studienarzt den Zusammenhang mit der rPMS-Behandlung als wahrscheinlich. Bei zehn Patienten wurde die Symptomatik durch den Studienarzt als fraglich durch die Behandlung ausgelöst beurteilt. Die Intensität wurde überwiegend als leicht ($n=10$) beschrieben und nur einmal als schwer. Hierbei handelte es sich um eine akut aufgetretene Lumbago eines Patienten in der Verum-Gruppe. Über weitere schwere unerwünschte Ereignisse wurden nicht berichtet.

4. Diskussion

4.1. Kernaussagen

Hauptfragestellung dieser Studie war, inwieweit eine rPMS-Behandlung zu einer Verbesserung der Schmerzsymptomatik im Schulter-Nacken-Bereich depressiver Patienten führt (primäres Outcome-Kriterium) und inwieweit sich hierdurch eine Verbesserung der Psychopathologie (Depression, Angst, klinischer Gesamteindruck; sekundäre Outcome-Kriterien) erreichen lässt. Es zeigte sich, dass es in allen gemessenen Outcome-Variablen zu einer deutlichen Verbesserung unter einer rPMS-Therapie gekommen ist. Einen statistisch signifikanten Vorteil der rPMS-Verum-Behandlung im Vergleich zur Sham-Behandlung zur

Linderung schmerzhafter Muskelverspannungen im Rahmen depressiver Störungen ließ sich jedoch nicht nachweisen. Ebenso fand sich in allen anderen erhobenen Outcome-Parametern kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Auffallend war jedoch, dass alle Patienten eine deutliche Verbesserung ihrer schmerzhaften Symptome und der Depression innerhalb eines kurzen Zeitraums zeigten. Zudem wurde die Behandlung gut vertragen, war einfach anwendbar, und es traten keine relevanten Nebenwirkungen in sicherem Zusammenhang mit der Behandlung auf.

4.2. Interpretation der Daten und Limitationen

4.2.1. Effekt auf Schmerzen

Eine Verbesserung der Schmerzen im Schulter-Nacken-Bereich konnte erzielt werden. Diese fand nicht nur während des Behandlungszeitraums statt, sondern auch nach Beendigung dieser waren die Schmerzen weiter rückläufig, wie die Follow Up Daten zeigen. Jedoch machte es keinen signifikanten Unterschied, ob sich der Patient in der Verum-Gruppe befand oder die Sham-Behandlung erhielt. Diese Ergebnisse stehen nur zum Teil im Gegensatz zu den Veröffentlichungen von Smania, die einen Vorteil der Verum-Behandlung gegenüber der Sham-Behandlung deutlich zeigten. Zum einen ist zu bedenken, dass Smania ein anderes, isolierteres Schmerzsyndrom behandelte und zudem lokal enger begrenzt und auch intensiver stimulierte. So verabreichte Smania pro Sitzung 4000 Stimuli, während unsere Patienten 900 Stimuli pro Sitzung erhielten. Zum anderen war die in dieser Studie verwendete Sham-Behandlung keine reine Placebo-Behandlung (wie zum Beispiel mit einem abgeschalteten Ultraschall-Gerät, das keinerlei sensorische Stimulation verursacht) oder eine Behandlung mit einem anderen Verfahren, wie etwa TENS, sondern eine im Ablauf identische Behandlung mit jedoch deutlich geringerer Stimulationsenergie. Diese verursachte im Gegensatz zu den anderen Studien eine spürbare oberflächliche Stimulation (im Sinne eines aktiven Placebos), die am ehesten mit einer TENS-Behandlung vergleichbar war. Die Wahl einer anderen Sham-Behandlung (wie etwa eine gegen null tendierende Stimulationsenergie) hätte vielleicht einen Gruppenunterschied zeigen können. In den Studien von Smania et al. zeigte sich auch in der TENS-Gruppe eine Verbesserung der Schmerzsymptomatik, die jedoch nicht so ausgeprägt wie unter einer rPMS-Behandlung war und auch keine Effekte im Follow Up mehr aufzeigte. Es erscheint daher möglich, dass

alleine die spürbare sensorische Stimulation der Sham-Behandlung allein einen therapeutischen Effekt hatte und somit einen möglichen Gruppenunterschied verschleiert hat. Vor diesem Hintergrund sollte bei einer Folgestudie eine andere Sham-Bedingung gewählt werden.

Ebenso bestehen aufgrund des Pilotcharakters der Studien in diesem Patientenkollektiv keine Richtwerte bezüglich der Stimulationsparameter so wie Art, Dauer und Ort der Behandlung. Auch hier besteht bei dem hier vorliegenden Patientenkollektiv aufgrund der Diffusität der Schmerzsymptomatik und des Fehlen von Triggerpunkten ein prinzipieller Unterschied zu den Studien von Smania, wo der Behandlungsschwerpunkt auf die Triggerpunkte fokussiert war. Auch lassen sich möglicherweise für den Patienten die Schmerzsymptomatik an diesen definierten Stellen besser einschätzen und eine Veränderung wahrnehmen, als bei mehr diffusen Schmerzen wie in unserem Patientenkollektiv.

Daneben liegen keine einheitlichen Stimulationsprotokolle (Marz-Loose 2009, Pujol 1998, Smania 2003 und 2005) vor, was nicht nur die schon oben erwähnten Impulse betrifft; häufig wurden die Stimulationsenergien an das subjektive Empfinden des Patienten angepasst (Pujol 1998, Smania 2003 und 2005). Zudem wurden in Forschung und klinischer Praxis sowohl Rund- als auch Achterspulen verwendet, Spulen mit einem integrierten Kühlmechanismus oder ohne. Die Achterspule wird seitens der Patienten in der Regel als „intensiver“ empfunden und erfordert diesbezüglich häufig eine geringere Stimulationsenergie. Häufig wurde auch innerhalb einer Behandlung die Spule gewechselt. All dies reduziert die Vergleichbarkeit der einzelnen Behandlungen und erschwert das Entstehen eines standardisierten Vorgehens.

Ein weiterer Grund für den fehlenden Nachweis eines Gruppenunterschiedes kann in der relativ kleinen Fallzahl dieser Studie begründet sein. Aufgrund fehlender Pilotstudien an vergleichbaren Patientenkollektiven konnte keine Fallzahlberechnung erfolgen. Stattdessen erfolgte basierend auf den Ergebnissen der Smania-Studien, die wie diskutiert nur bedingt vergleichbar sind, eine Fallzahlschätzung. Auch dies sollte bei folgenden Studien berücksichtigt werden.

4.2.2. Effekt auf Depression

Auffällig bei der Interpretation der Daten bezüglich der Entwicklung der Depression ist der für eine Depressionsbehandlung kurze Zeitraum von zwei Wochen, in dem eine deutliche Verbesserung der Symptomatik stattfand. Typischerweise werden für das Ansprechen auf eine antidepressive Medikation bis zu acht Wochen veranschlagt (Trivedi et al. 2006). Selbst wenn, wie es in dieser Studie der Fall war, Patienten mitten in ihrer Pharmakotherapie eine zusätzliche zweiwöchige additive Therapie in Form von rPMS erhielten, ist es beachtlich, dass der HAMD um sechs (beziehungsweise sieben Punkte in der Sham-Gruppe) und der BDI um fünf (und fünf Punkte in der Sham-Gruppe) Punkte sank. Diese deutliche Veränderung in der depressiven Symptomatik in beiden Behandlungsarmen verdeutlicht die effektive Behandlung der Depression im vorhandenen stationären Setting, in das die rPMS-Behandlung als add-on-Behandlung eingebettet war. So waren zwar bestimmte Medikamente oder Verfahren verboten, die antidepressive Medikation konnte jedoch im Behandlungs- und Follow Up-Zeitraum angepasst werden. Auch konnten die Patienten über den gesamten Studienzeitraum am psychotherapeutischen und komplementären (Entspannungsverfahren, Sport- und Lichttherapie etc.) Therapieangebot teilnehmen. Die in dieser Studie gefundenen überraschend großen Veränderungen in beiden Behandlungsarmen innerhalb der zweiwöchigen Behandlungsphase sowie auch im weiteren Follow Up verdeutlichen die effektive Behandlung der depressiven Symptome in diesem multimodalen Therapiekonzept unter stationären Bedingungen. Im Umkehrschluss führt dies jedoch dazu, dass ein zusätzlicher Nutzen der rPMS-Behandlung im Vergleich zu einer Sham-Behandlung nur sehr schwierig nachzuweisen ist, insbesondere bei der relativ kleinen Fallzahl dieser Pilotstudie.

In Folgestudien wäre daher eine größere Fallzahl und eine über den Behandlungszeitraum unveränderte Therapie mit konstanter Medikation wünschenswert.

4.2.3. Limitationen durch die verwendeten Ratinginstrumente

Die Neck Pain and Disability Scale ist ein weit verbreitetes Instrument zur Erfassung von Nackenbeschwerden und dadurch bedingten Einschränkungen in der Beweglichkeit und Funktionalität im täglichen Alltag. Möglicherweise ist dieses Instrument jedoch für das stationäre Patientengut, das in dieser Untersuchung behandelt wurde, ungeeignet. Zumindest in der Phase der Rekrutierung und Behandlung waren die überwiegende Mehrzahl der Patienten vollstationär, bei der Follow Up Visite in der Regel ambulant geführt.

Fragen bezüglich Autofahren (Nr. 7) oder Arbeitsfähigkeit (Nr. 10) sind für die Patienten meist schwierig zu beantworten, weil sie während ihres Aufenthaltes im Krankenhaus ohnehin nicht Autofahren dürfen und meist aufgrund der depressiven Erkrankung nicht arbeitsfähig sind. Diese Fragen wurden häufig von den Patienten unbeantwortet gelassen. Ähnlich verhält es sich mit der Frage bezüglich Beeinträchtigung in persönlichen Beziehungen (Familie, Freunde, Sexualität etc.; Nr. 12). Hier ist in der Regel schwer zu differenzieren ob die meist bestehenden Einschränkungen aufgrund der Schmerzen oder der Depression zustande kommen. Diesen Zusammenhang konnte man auch gut darstellen bei einer Untersuchung bezüglich der Sensitivität des NPAD in deutschen Allgemeinarztpraxen (Blozik et al. 2011). Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang unter anderem zwischen Depression oder Anspannung und NPAD Werten. Wenn die Depression oder Anspannung sank, so tat dies auch der NPAD. Insofern wäre ein objektiveres Verfahren zur Erfassung des Schmerzempfindens in der Schulter/Nackenregion wünschenswert.

Da in der klinischen Praxis keine Biomarker zur Verfügung stehen (Arendt-Nielsen et al. 2011) wäre die Druckalgometrie, wie auch von Smania et al. angewandt, ein mögliches Verfahren. Bei diesem Verfahren wird ein Druckalgometer an einem zuvor definierten Punkt befestigt. Dann wird Druck auf das darunter liegende Gewebe (Muskel, Bindegewebe, Gelenk oder ähnliches) aufgebaut, idealerweise standardisiert (kPa/Sekunde) bis der Patient einen Schmerzreiz angibt. Der Druck sollte bis zur maximalen Schmerzgrenze erhöht werden, bei welcher der Patient durch ein Signal die Untersuchung beendet. Dieses Verfahren ermöglicht eine gute Verlaufsbeobachtung und Vergleichbarkeit der Ergebnisse bei zuvor definierten Schmerzpunkten (Staahl et al. 2006, Neziri et al. 2011, Kinser et al. 2009). Zudem existieren Standardwerte für bestimmte Bereiche des Körpers, die als Referenz dienen können (Fischer 1987). Es bleibt jedoch die Frage offen, ob dieses Verfahren bei dem hier eher diffuserem Schmerzsyndrom ähnlich sensitiv ist, wie bei lokalisierteren Syndromen.

Eine weitere Alternative stellt die Visuelle Analogskala (VAS) dar, die in der Quantifizierung von Schmerzzuständen eine breite klinische Verwendung findet und in ihren psychometrischen Eigenschaften gut untersucht und validiert ist (Price et al. 1983, Bijur et al. 2001). Im Gegensatz zu der NPAD, die gezielt die Schmerzsymptomatik im Hals-Nackenbereich und die dadurch bedingten Einschränkungen der Funktionalität erfasst, stellt die VAS zwar ein unspezifischeres Erfassungsinstrument dar, besitzt aber den Vorteil, dass sie von allen Patienten gut ausgefüllt werden kann und nicht die Limitationen der NPAD bei

stationären Patienten (s.o.) hat. Auch wurde diese Skala in den Studien von Smania et al. verwendet, was eine gute Vergleichbarkeit der Ergebnisse ermöglicht hätte. Vor diesem Hintergrund ist für Nachfolgestudien zu überlegen, diese Skala mit einzusetzen. Aufgrund der spezifischeren Erfassung der Schmerzsymptomatik im Hals-Nacken-Bereich wurde in dieser Studie nur die NPAD eingesetzt.

4.3. Zusammenfassung und Ausblick

Trotz dieser methodischen Schwächen ist die Verbesserung innerhalb eines für die Depressionsbehandlung insgesamt recht kurzen Zeitraums von zwei Wochen vielversprechend. Und dieser Effekt ist in beiden Zentren nachweisbar, so dass doch anzunehmen ist, dass die rPMS Behandlung einen additiven Effekt auf die Depressionsbehandlung hat, der jedoch durch das multimodale Setting, beziehungsweise die gewählten psychometrischen Fragebögen, maskiert wurde.

Zudem ist zu berücksichtigen, dass die Behandlungsmöglichkeiten für Schmerzen limitiert sind. Ein rasch verfügbares, zuverlässiges und nebenwirkungsarmes Instrument wäre in der Behandlung des akuten Schmerzes wünschenswert, um eine Chronifizierung und Ausweitung des Schmerzbereiches zu verhindern. Denn sowohl Schmerzintensität als auch -dauer sind Prädiktoren für Hyperalgesie im weiteren Verlauf (Herren-Gerber et al. 2004, Fernandez-de-Las-Penas C et al. 2007). Aufgrund der insgesamt sehr guten Verträglichkeit und einfachen Handhabung der rPMS, ist sie als Bestandteil in einem multimodalen Therapieprogramm bei Depressionen durchaus sinnvoll.

Perspektivisch jedoch sollten die Effekte in einer größeren Studie nochmals genauer untersucht werden.

Ableitend aus den Ergebnissen dieser Studie sollte während der Behandlung mit rPMS die Medikation unverändert bleiben und die supportiven Therapieverfahren, die sowohl zur Depressionsbehandlung als auch zur Schmerzlinderung verwendet werden, für den zweiwöchigen Zeitraum ausgesetzt werden. Da unklar ist wie hoch die Intensität der Magnetstimulation sein muss um einen gewünschten schmerzlindernden Effekt zu erhalten, wäre eine reine Placebo-Kontrollgruppe ohne aktive Stimulation wünschenswert. Ein zusätzliches objektiveres Messinstrument zur Schmerzerfassung in Form der Algometrie

würde neben den Selbstbeurteilungs-Daten zusätzliche Informationen bringen und die VAS eine bessere Vergleichbarkeit mit anderen Studien ermöglichen.

5. Anlagen

Neck Pain and Disability Scale deutsch (NPAD-d)

1. Wie stark sind Ihre Nackenschmerzen heute?

kein Schmerz ____0____1____2____3____4____5____ stärkster Schmerz

2. Wie stark sind Ihre Nackenschmerzen durchschnittlich?

kein Schmerz ____0____1____2____3____4____5____ stärkster Schmerz

3. Wie schlimm sind die Nackenschmerzen, wenn sie am stärksten sind?

kein Schmerz ____0____1____2____3____4____5____ unerträglich

4. Wird Ihr Schlaf von den Nackenschmerzen beeinträchtigt?

kein Schmerz ____0____1____2____3____4____5____ kann nicht schlafen

5. Wie stark sind die Nackenschmerzen im Stehen?

kein Schmerz ____0____1____2____3____4____5____ stärkster Schmerz

6. Wie stark sind die Nackenschmerzen im Gehen?

kein Schmerz ____0____1____2____3____4____5____ stärkster Schmerz

7. Wird das Autofahren durch Ihre Nackenschmerzen beeinträchtigt?

gar nicht ____0____1____2____3____4____5____ kann nicht fahren

8. Werden Ihre Alltagsaktivitäten durch die Nackenschmerzen beeinträchtigt?

gar nicht ____0____1____2____3____4____5____ immer

9. Stören Sie die Nackenschmerzen, während Sie sich erholen?

gar nicht ____0____1____2____3____4____5____ immer

10. Wird Ihre Arbeit durch die Nackenschmerzen beeinflusst?

gar nicht ___0___ ___1___ ___2___ ___3___ ___4___ ___5___ kann nicht arbeiten

11. Beeinträchtigen Sie Ihre Nackenschmerzen beim Essen oder bei der Körperpflege (Waschen, Ankleiden etc.)?

gar nicht ___0___ ___1___ ___2___ ___3___ ___4___ ___5___ immer

12. Werden Ihre persönlichen Beziehungen (Familie, Freunde, Sexualität etc.) durch die Nackenschmerzen beeinträchtigt?

gar nicht ___0___ ___1___ ___2___ ___3___ ___4___ ___5___ immer

13. Wie stark haben die Nackenschmerzen Ihre Lebensperspektiven und Ihre Zukunft verändert?

nicht verändert ___0___ ___1___ ___2___ ___3___ ___4___ ___5___ völlig verändert

14. Beeinflusst der Nackenschmerz Ihre Gefühle?

gar nicht ___0___ ___1___ ___2___ ___3___ ___4___ ___5___ völlig

15. Beeinflusst der Nackenschmerz Ihr Denkvermögen oder Ihre Konzentrationsfähigkeit?

gar nicht ___0___ ___1___ ___2___ ___3___ ___4___ ___5___ völlig

16. Wie steif ist Ihr Nacken?

gar nicht steif ___0___ ___1___ ___2___ ___3___ ___4___ ___5___ völlig steif

17. Wie stark ist die Beweglichkeit Ihres Kopfes gestört?

nicht gestört ___0___ ___1___ ___2___ ___3___ ___4___ ___5___ kann meinen Kopf nicht bewegen

18. Wie schwer fällt es Ihnen, den Kopf nach oben oder unten zu richten?

gar nicht schwer ___0___ ___1___ ___2___ ___3___ ___4___ ___5___ sehr schwer

19. Wie schwer fällt es Ihnen (aufgrund Ihrer Nackenschmerzen) über Kopf zu arbeiten?

keine Probleme ____0____1____2____3____4____5____ kann
nicht über Kopf arbeiten

20. Wie gut helfen Ihnen Schmerztabletten gegen Ihre Nackenschmerzen?

völlige Schmerzfreiheit ____0____1____2____3____4____5____
keine Linderung

Quelle:

Internet: www.fomt.info FOMT GbR E-Mail: info@fomt.info Frank Diemer,
Volker Sutor und Nedeljko Goreta

Wiesbadener Str. 16 70372 Stuttgart

CIPS

Collegium
Internationale
Psychiatricae Sclorum

HAMD

Hamilton Depression Scale

Anleitung

Bitte jeweils nur die zutreffende Ziffer ankreuzen! Bitte alle Feststellungen beantworten!

1. Depressive Stimmung (Gefühl der Traurigkeit, Hoffnungslosigkeit, Hilflosigkeit, Wertlosigkeit)
 - Keine ☐ 0
 - Nur auf Befragen geäußert ☐ 1
 - Vom Patienten spontan geäußert ☐ 2
 - Aus dem Verhalten zu erkennen (z.B. Gesichtsausdruck, Körperhaltung, Stimme, Neigung zum Weinen) ☐ 3
 - Patient drückt FAST AUSSCHLIESSLICH diese Gefühlszustände in seiner verbalen und nicht verbalen Kommunikation aus ☐ 4
2. Schuldgefühle
 - Keine ☐ 0
 - Selbstvorwürfe, glaubt Mitmenschen enttäuscht zu haben ☐ 1
 - Schuldgefühle oder Grübeln über frühere Fehler und „Sünden“ ☐ 2
 - Jetzige Krankheit wird als Strafe gewertet, Versündigungswahn ☐ 3
 - Anklagende oder bedrohende akustische oder optische Halluzinationen ☐ 4
3. Suizid
 - Keiner ☐ 0
 - Lebensüberdruß ☐ 1
 - Todeswunsch, denkt an den eigenen Tod ☐ 2
 - Suizidgedanken oder entsprechendes Verhalten ☐ 3
 - Suizidversuche (jeder ernste Versuch = 4) ☐ 4
4. Einschlafstörung
 - Keiner ☐ 0
 - Gelegentliche Einschlafstörungen (mehr als 1/2 Stunde) ☐ 1
 - Regelmäßige Einschlafstörungen ☐ 2
5. Durchschlafstörung
 - Keine ☐ 0
 - Patient klagt über unruhigen oder gestörten Schlaf ☐ 1
 - Nächtliches Aufwachen bzw. Aufstehen (falls nicht zur Ham- oder Stuhlentleerung) ☐ 2
6. Schlafstörungen am Morgen
 - Keine ☐ 0
 - Vorzeitiges Erwachen, aber nochmaliges Einschlafen ☐ 1
 - Vorzeitiges Erwachen ohne nochmaliges Einschlafen ☐ 2
7. Arbeit und sonstige Tätigkeiten
 - Keine Beeinträchtigung ☐ 0
 - Hält sich für leistungsunfähig, erschöpft oder schlapp bei seiner Tätigkeit (Arbeit oder Hobbies) oder fühlt sich entsprechend ☐ 1
- Verlust des Interesses an seinen Tätigkeiten (Arbeit oder Hobbies), muss sich dazu zwingen. Sagt das selbst oder lässt es durch Lustlosigkeit, Entscheidungslosigkeit und sprunghafte Entschlussänderungen erkennen. ☐ 2
- Wendet weniger Zeit für seine Tätigkeiten auf oder leistet weniger. Bei stationärer Behandlung Ziffer 3 ankreuzen, wenn der Patient weniger als 3 Stunden an Tätigkeiten teilnimmt. Ausgenommen Hausarbeiten auf der Station. ☐ 3
- Hat wegen der jetzigen Krankheit mit der Arbeit aufgehört. Bei stationärer Behandlung ist Ziffer 4 anzukreuzen, falls der Patient an keinen Tätigkeiten teilnimmt, mit Ausnahme der Hausarbeit auf der Station, oder wenn der Patient die Hausarbeit nur unter Mithilfe leisten kann. ☐ 4
8. Depressive Hemmung (Verlangsamung von Denken und Sprache; Konzentrationsschwäche, reduzierte Motorik)
 - Sprache und Denken normal ☐ 0
 - Geringe Verlangsamung bei der Exploration ☐ 1
 - Deutliche Verlangsamung bei der Exploration ☐ 2
 - Exploration schwierig ☐ 3
 - Ausgeprägter Stupor ☐ 4
9. Erregung
 - Keine ☐ 0
 - Zappeligkeit ☐ 1
 - Spielen mit den Fingern, Haaren usw. ☐ 2
 - Hin- und herlaufen, nicht still sitzen können ☐ 3
 - Händeringen, Nägelbeißen, Haareraufen, Lippenbeißen usw. ☐ 4
10. Angst - psychisch
 - Keine Schwierigkeit ☐ 0
 - Subjektive Spannung und Reizbarkeit ☐ 1
 - Sorgt sich um Nichtigkeiten ☐ 2
 - Besorgte Grundhaltung, die sich im Gesichtsausdruck und in der Sprechweise äußert ☐ 3
 - Ängste werden spontan vorgebracht ☐ 4
11. Angst - somatisch
 - Körperliche Begleiterscheinungen der Angst wie:
 - Gastrointestinale (Mundtrockenheit, Winde, Verdauungsstörungen, Durchfall, Krämpfe, Aufstoßen)
 - Kardiovaskuläre (Herzklopfen, Kopfschmerzen)
 - Respiratorische (Hyperventilation, Seufzen)
 - Pollakisurie - Schwitzen
 - Keine ☐ 0
 - Geringe ☐ 1
 - Mäßige ☐ 2
 - Starke ☐ 3
 - Extreme (Patient ist handlungsunfähig) ☐ 4

CIPS

Collegium

Internationale

Psychiatricae Sclorum

HAMD

Hamilton Depression Scale

12. Körperliche Symptome - gastrointestinale

Keine

Appetitmangel, isst aber ohne Zuspruch.
Schweregefühl im Abdomen

Muss zum Essen angehalten werden. Verlangt
oder benötigt Abführmittel oder andere Magen-
Darmpräparate

13. Körperliche Symptome - allgemeine

Keine

Schweregefühl in Gliedern, Rücke oder Kopf,
Rücken-, Kopf- oder Muskelschmerzen, Verlust
der Tatkraft, Erschöpfbarkeit

Bei jeder deutlichen Ausprägung eines Symptoms
2 ankreuzen

14. Genitalsymptome wie etwa: Libidoverlust, Menstruationsstörungen

Keine

Geringe

Starke

15. Hypochondrie

Keine

Verstärkte Selbstbeobachtung (auf den Körper
bezogen)

Ganz in Anspruch genommen durch die Sorgen
um die eigene Gesundheit

Zahlreiche Klagen, verlangt Hilfe etc.

Hypochondrische Wahnvorstellungen

16. Gewichtsverlust (etweder a oder b ankreuzen)

a. aus Anamnese

Kein Gewichtsverlust

Gewichtsverlust wahrscheinlich in Zusammen-
hang mit jetziger Krankheit

Sicherer Gewichtsverlust laut Patient

b. Nach wöchentlichem Wiegen in der Klinik,
wenn Gewichtsverlust

weniger als 0,5 kg/Woche

mehr als 0,5 kg/Woche

mehr als 1 kg/Woche

17. Krankheitseinsicht

0

Patient erkennt, dass er depressiv und krank ist

0

1

Räumt Krankheit ein, führt sie aber auf schlechte
Ernährung, Klima, Überarbeitung, Virus, Ruhebe-
dürfnis etc. zurück

1

2

Leugnet Krankheit ab

2

18. Tagesschwankungen

a. Geben Sie an, ob die Symptome schlimmer am
Morgen oder am Abend sind. Sofern KEINE
Tagesschwankungen auftreten, ist = (entspricht:
keine Tagesschwankungen) anzukreuzen

Keine Tagesschwankungen

Symptome schlimmer am Morgen

Symptome schlimmer am Abend

b. Wenn es Schwankungen gibt, geben Sie die
Stärke der SCHWANKUNGEN an. Falls es KEINE
gibt, kreuzen Sie 0 (entspricht: keine) an.

Keine

Gering

Stark

19. Depersonalisation, Derealisation wie etwa: Unwirklichkeitsgefühle, nihilistische Ideen

Keine

Gering

Mäßig

Stark

Extrem (Patient ist handlungsunfähig)

20. Paranoide Symptome

Keine

Misstrauisch

Beziehungsideen

Beziehungs- und Verfolgungswahn

21. Zwangssymptome

Keine

Gering

Stark

Bitte überprüfen Sie, ob Sie alle Feststellungen zutreffend beantwortet haben !

Score 1

☐ ☐

BDI-II

Dieser Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede Gruppe sorgfältig durch. Suchen Sie dann die eine Aussage in jeder Gruppe heraus, die am besten beschreibt, wie sie sich in dieser Woche einschließlich heute gefühlt haben und kreuzen Sie die dazugehörige Ziffer (0,1,2 oder 3) an. Falls mehrere Aussagen einer Gruppe gleichermaßen zutreffen, können Sie auch mehrere Ziffern markieren. Lesen Sie auf jeden Fall alle Aussagen in jeder Gruppe, bevor Sie Ihre Wahl treffen.

- A **0** ☐ Ich bin nicht traurig.
 1 ☐ Ich bin traurig
 2 ☐ Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los
 3 ☐ Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es kaum noch ertrage
- B **0** ☐ Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft
 1 ☐ Ich sehe mutlos in die Zukunft
 2 ☐ Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann
 3 ☐ Ich habe das Gefühl, dass die Zukunft hoffnungslos ist, und dass die Situation nicht besser werden kann
- C **0** ☐ Ich fühle mich nicht als Versager
 1 ☐ Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als der Durchschnitt
 2 ☐ Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich bloß eine Menge Fehlschläge
 3 ☐ Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein
- D **0** ☐ Ich kann die Dinge genauso genießen wie früher
 1 ☐ Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher
 2 ☐ Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen
 3 ☐ Ich bin mit allem unzufrieden oder gelangweilt
- E **0** ☐ Ich habe keine Schuldgefühle
 1 ☐ Ich habe häufig Schuldgefühle
 2 ☐ Ich habe fast immer Schuldgefühle
 3 ☐ Ich habe immer Schuldgefühle
- F **0** ☐ Ich habe nicht das Gefühl, gestraft zu sein
 1 ☐ Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden

- 2 ☐ Ich erwarte, bestraft zu werden
3 ☐ Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein
- G 0 ☐ Ich bin nicht von mir enttäuscht
 1 ☐ Ich bin von mir enttäuscht
 2 ☐ Ich finde mich fürchterlich
 3 ☐ Ich hasse mich
- H 0 ☐ Ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als alle anderen
 1 ☐ Ich kritisiere mich wegen meiner Fehler und Schwächen
 2 ☐ Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel
 3 ☐ Ich gebe mir für alles die Schuld, was schief geht
- I 0 ☐ Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun
 1 ☐ Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun
 2 ☐ Ich möchte mich am liebsten umbringen
 3 ☐ Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit hätte
- J 0 ☐ Ich weine nicht öfter als früher
 1 ☐ Ich weine jetzt mehr als früher
 2 ☐ Ich weine jetzt die ganze Zeit
 3 ☐ Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr,
 obwohl ich es möchte

- K 0 ☐ Ich bin nicht reizbarer als sonst
 1 ☐ Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher
 2 ☐ Ich fühle mich dauernd gereizt
 3 ☐ Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich nicht mehr
- L 0 ☐ Ich habe nicht das Interesse an Menschen verloren
 1 ☐ Ich interessiere mich jetzt weniger für Menschen als früher
 2 ☐ Ich habe mein Interesse an anderen Menschen zum größten Teil verloren
 3 ☐ Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren
- M 0 ☐ Ich bin so entschlossfreudig wie immer
 1 ☐ Ich schiebe Entscheidungen jetzt öfter als früher auf
 2 ☐ Es fällt mir jetzt schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen
 3 ☐ Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen
- N 0 ☐ Ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszusehen als früher
 1 ☐ Ich mache mir Sorgen, dass ich alt oder unattraktiv aussehe
 2 ☐ Ich habe das Gefühl, dass Veränderungen in meinem Aussehen eintreten, die mich hässlich machen
 3 ☐ Ich finde mich hässlich
- O 0 ☐ Ich kann so gut arbeiten wie früher
 1 ☐ Ich muss mir einen Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme
 2 ☐ Ich muss mich zu jeder Tätigkeit zwingen
 3 ☐ Ich bin unfähig zu arbeiten
- P 0 ☐ Ich schlafe so gut wie sonst
 1 ☐ Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher
 2 ☐ Ich wache 1 bis 2 Stunden früher auf als sonst, und es fällt mir schwer, wieder einzuschlafen
 3 ☐ Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und kann nicht mehr einschlafen
- Q 0 ☐ Ich ermüde nicht stärker als sonst
 1 ☐ Ich ermüde schneller als früher
 2 ☐ Fast alles ermüdet mich

- 3** ☐ Ich bin zu müde, um etwas zu tun
- R** **0** ☐ Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst
 1 ☐ Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher
 2 ☐ Mein Appetit hat sehr stark nachgelassen
 3 ☐ Ich habe überhaupt keinen Appetit
- S** **0** ☐ Ich habe in letzter Zeit kaum abgenommen
 1 ☐ Ich habe mehr als 2 Kilo abgenommen
 2 ☐ Ich habe mehr als 5 Kilo abgenommen
 3 ☐ Ich habe mehr als 8 Kilo abgenommen
 Ich esse absichtlich weniger, um abzunehmen
 ☐ Ja ☐ Nein
- T** **0** ☐ Ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst
 1 ☐ Ich mache mir Sorgen über körperliche Probleme, wie Schmerzen, Magenbeschwerden oder Verstopfung
 2 ☐ Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass es mir schwer fällt, an etwas anderes zu denken
 3 ☐ Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass ich an nichts anderes mehr denken kann
- U** **0** ☐ Ich habe in letzter Zeit keine Veränderungen meines Interesses an Sex bemerkt
 1 ☐ Ich interessiere mich weniger für Sex als früher
 2 ☐ Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex
 3 ☐ Ich habe das Interesse an Sex verloren

CGI (Clinical Global Impression)

1. Schweregrad der Krankheit

Geben Sie an wie hoch Sie den jetzigen Grad der Erkrankungen des Patienten einschätzen.

- ☐ 0 Nicht beurteilbar
- ☐ 1 Patient ist überhaupt nicht krank
- ☐ 2 Grenzfall
- ☐ 3 Patient ist nur leicht krank
- ☐ 4 Patient ist mäßig krank
- ☐ 5 Patient ist deutlich krank
- ☐ 6 Patient ist schwer krank
- ☐ 7 Patient gehört zu den extrem schwer Kranken

HAMA - Hamilton Anxiety Scale

Anleitung: Bitte nur jeweils die zutreffende Ziffer ankreuzen! Bitte alle Feststellungen beantworten!											
	nicht vorhanden	gering	mäßig	stark	sehr stark		nicht vorhanden	gering	mäßig	stark	sehr stark
1. Ängstliche Stimmung Sorgen, Erwartung des Schlimmsten, furchtvolle Erwartungen, Reizbarkeit	0	1	2	3	4	8. Allgemeine somatische Symptome (sensorisch) Tinnitus (Ohrensausen, Ohrenklingeln), verschwommenes Sehen, Hitzewallungen und Kälteschauer, Schwächegefühl, Kribbeln	0	1	2	3	4
2. Spannung Gefühl von Gespanntheit, Erschöpfbarkeit, Schreckhaftigkeit, Neigung zum Weinen, Zittern, Gefühl von Unruhe, Rastlosigkeit, Unfähigkeit, sich zu entspannen	0	1	2	3	4	9. Kardiovaskuläre Symptome Tachykardie, Herzklopfen, Brustschmerzen, Pochen in den Gefäßen, Ohnmachtsgefühle, Aussetzen des Herzschlags	0	1	2	3	4
3. Furcht vor Dunkelheit, vor Fremden, vor Allein gelassen werden, vor Tieren, vor Straßenverkehr, vor Menschenmengen	0	1	2	3	4	10. Respiratorische Symptome Druck- oder Engegefühl in der Brust, Erstickungsgefühl, Seufzer, Dyspnoe	0	1	2	3	4
4. Schlaflosigkeit Einschlafschwierigkeiten, Durchschlafstörungen, nicht-Ausgeruht sein und Abgeschlagenheit beim Aufwachen, Träume, Alpträume, Pavor nocturnus	0	1	2	3	4	11. Gastro-intestinale Symptome Schluckbeschwerden, Blähungen, Bauchschmerzen, Schmerzen vor oder nach dem Essen, Sodbrennen, Magenbrennen, Völlegefühl, saures Aufstoßen, Übelkeit, Erbrechen, Darmkolern, Durchfall, Gewichtsverlust, Verstopfung	0	1	2	3	4
5. Intellektuelle Leistungsbeeinträchtigung Konzentrationsschwierigkeiten, Gedächtnisschwäche	0	1	2	3	4	12. Uro-genitale Symptome Häufiges Wasserlassen, Harndrang, Amenorrhoe, Menorrhagie, Entwicklung einer Frigidität, Ejaculatio praecox, Libidoverlust, Impotenz	0	1	2	3	4
6. Depressive Stimmung Interessenverlust, mangelnde Freude an Hobbys, Niedergeschlagenheit, vorzeitiges Aufwachen, Tagesschwankungen	0	1	2	3	4	13. Neurovegetative Symptome Mundtrockenheit, Erröten, Blässe, Neigung zum Schwitzen, Schwindel, Spannungskopfschmerz, Gänsehaut	0	1	2	3	4
7. Allgemeine somatische Symptome (muskulär) Muskelschmerzen, Muskelzuckungen, Muskelsteifheit, Myoklonische Zuckungen, Zähneknirschen, unsichere Stimme, erhöhter Muskeltonus	0	1	2	3	4	14. Verhalten beim Interview Zappeligkeit, Rastlosigkeit oder Hin- und Herlaufen, Händetremor, Augenbrauenfurchen, abgespanntes Gesicht, Seufzer oder beschleunigte Atmung, blaßes Gesicht, Luftschlucken, Lidzucken, Tics, Schwitzen	0	1	2	3	4
Bitte prüfen Sie, ob Sie alle Feststellungen zutreffend beantwortet haben!											
Score 1			Score 2			Score 3					
<input type="checkbox"/> , <input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/> , <input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/> , <input type="checkbox"/>					

DATUM: _____

SAS*

Bitte kreuzen Sie bei jeder Aussage nur dasjenige Kästchen mit der am ehesten zutreffenden Häufigkeit an. Beziehen Sie sich dabei ausschließlich auf die **letzten 7 Tage**.

		selten oder nie	manchmal	oft	meistens oder immer
1	<i>Ich fühle mich nervöser und ängstlicher als sonst.</i>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2	<i>Ich fürchte mich ohne jeden Grund.</i>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3	<i>Ich rege mich leicht auf oder bekomme das Gefühl, in Panik zu geraten.</i>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4	<i>Ich habe das Gefühl zusammenzubrechen.</i>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5	<i>Ich glaube, dass alles in Ordnung ist und nichts Schlimmes geschehen wird.</i>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6	<i>Meine Arme und Beine schlottern und zittern.</i>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7	<i>Ich leide an Kopf-, Nacken- und Rückenschmerzen.</i>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8	<i>Ich fühle mich schwach und werde schnell müde.</i>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9	<i>Ich fühle mich ganz ruhig und kann gut still sitzen.</i>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10	<i>Ich kann spüren, wie mein Herz ganz schnell pocht.</i>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11	<i>Ich leide unter Schwindelanfällen.</i>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12	<i>Ich habe Ohnmachtsanfälle oder das Gefühl, ohnmächtig zu werden.</i>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13	<i>Ich kann frei ein- und ausatmen.</i>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
14	<i>Ich bekomme das Gefühl von Taubheit und Kribbeln in meinen Fingern und Zehen.</i>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15	<i>Ich leide unter Magen- oder Verdauungsstörungen.</i>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16	<i>Ich muss häufiger als sonst Wasser lassen.</i>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
17	<i>Meine Hände sind gewöhnlich trocken und warm.</i>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
18	<i>Ich fühle, wie mein Gesicht heiß wird und ich erröte.</i>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
19	<i>Ich schlafe leicht ein und finde erholsamen Schlaf.</i>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
20	<i>Ich habe Alpträume.</i>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Gesamtsumme

* Self-Rating Anxiety Scale
Zung (1971)
deutsche Version: CIPS (4. Aufl., 1996)

6. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Studienplan
Tabelle 2	verwendete psychometrische Skalen
Abbildung 1	Proband während der Behandlung zu Übungszwecken
Abbildung 2	Proband während der Behandlung zu Übungszwecken
Tabelle 3	Stimulationsprotokoll
Abbildung 3	Reihenfolge der Muskelgruppenstimulation
Tabelle 4	Demographische Daten der Patienten der Offenen Pilotstudie
Diagramm 1	NPAD, HAMD und BDI im Vergleich zu vor und nach Behandlung mit p-Wert.
Diagramm 2	Flussdiagramm
Tabelle 5	Demographische Daten der Patienten in Bezug auf Gruppe in absoluten Zahlen
Tabelle 6	T-Test bei unabhängigen Stichproben
Tabelle 7	χ^2 -Tests für die Unterscheide der nicht kontinuierlichen Variablen
Tabelle 8	Primäres Outcome vor (Baseline) und nach Behandlung (Tag 10)
Tabelle 9	Zusammenfassung Ergebnisse sekundäres Outcome vor Behandlung (Baseline) und bei Follow Up
Diagramm 3	Veränderung im NPAD
Diagramm 4	Veränderung im HAMD
Diagramm 5	Veränderung im BDI
Diagramm 6	Veränderung im HAMA
Diagramm 7	Veränderung im SAS
Diagramm 8	Veränderung im CGI
Tabelle 10	Verteilung der unerwünschten Ereignisse
Diagramm 9	Verteilung der unerwünschten Ereignisse

7. Abkürzungsverzeichnis

BDI	Beck depressions inventar
CGI	Clinical global impression cale
HAMA	Hamilton anxiety assessment scale
HAMD	Hamilton depression scale oder Hamilton Rating Scale for Depression
Hz	Herz
MEP	Motorische evozierte Potentiale
NPAD	Neck pain and disability scale
rPMS	Repeptitive periphere Magnetstimulation
rTMS	Repetitive transkranielle Magnetstimulation
SAS	Zung anxiety self assessment scale
SD	Standardabweichung
SSEP	Somatosensible evozizerte Potentiale
TENS	Transkutane elektrische Nervenstimulation
UE	Unerwünschte Ereignisse
VAS	Visuelle Analogskala

8. Literaturverzeichnis

Angst J, Angst F, Stassen HH (1999). Suicide risk in patients with major depressive disorder. J Clin Psychiatry, 60, supp 2, 113-116.

Arendt-Nielsen L, Fernandez-de-las-Penas C, Graven-Nielsen T (2011). Basic aspects of musculoskeletal pain: from acute to chronic pain. Manual and Manipulativ, 19, 186-193

Bagby RM, Ryder AG, Schuller DR, Marshall MB (2004). The Hamilton Depression Rating Scale: has the gold standard become a lead weight? Am J Psychiatry, 161, 2163-2177.

Bair J, Robinson RL, Katon W, Kroenke K (2003). Depression and Pain Comorbidity. A Literature Review. Arch Intern Med, 163, 2433-2445.

Bandelow B, Margraf J (1994). Empfehlungen für die Verwendung von Meßinstrumenten in der klinischen Angstforschung. Fortschr Neurol Psychiat, 62, 361-365.

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J (1961). An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry, 4, 561-571.

Beneke M (1987). Methodological investigations of the Hamilton Anxiety Scale. Pharmacopsychiatry, 20, 249-255.

Bernhardt M, Buss M, Struppler A (2006). Repetitive periphere Magnetstimulation - eine neue Methode zur Rehabilitation zentraler Lähmungen. Automed 2006, 24-25. März 2006 in Rostock.

Bijur PE, Silver W, Gallagher EJ (2001). Reliability of the visual analog scale for measurement of acute pain. Acad Emerg Med, 8, 1153-1157.

Blozik E, Himmel W, Kochen MM, Herrmann-Lingen C, Scherer M (2011). Sensitivity to change of the Neck Pain and Disability Scale. *Eur Spine J*, 20, 882-889.

Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D (2006). Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*, 10, 287-333.

Bremerich FH, Grob D, Dvorak J, Mannion AF (2008). The neck pain and disability scale: a cross cultural adaptation into German and evaluation of its psychometric properties in chronic neck pain and C1-2 fusion patients. *Spine*, 33, 1018-1027.

Busner J, Targum SD (2007). The Clinical Global Impression Scale: Applying a Research Tool in Clinical Practice. *Psychiatry*, 4, 28-37.

Dannenberg A, Hofmann J, Kaldybajewa K, Kruse E (2010). Rentenzugang 2009: weiterer Anstieg der Zugänge in Erwerbsminderungsrenten wegen psychischer Erkrankungen. *RV aktuell*, 9, 283-293.

Dharmashaktu P, Tayal V, Kalra BS (2012). Efficacy of Antidepressants as analgesics: A review. *J Clin Pharmacol*, 52, 6-17.

Diefenbacher A, Heim G (1994). Somatic symptoms in Turkish and German depressed patients. *Psychosom Med*, 56, 551-556.

Fernandez-de-Las-Penas C, Ge HY, Arendt-Nielsen L, Cuadrado ML, Peraja JA (2007). The local and referred pain from myofascial trigger points in the temporalis muscle contributes to pain profile in chronic tension-type headache. *Clin J Pain*, 23, 786-792.

Fischer AA (1987). Pressure algometry over normal muscles. Standard values, validity and reproducibility of pressure threshold. *Pain*, 30, 115-126.

Fishbain D, Cutler R, Rosomoff HL, Rosomoff RS (1997). Chronic Pain-Associated Depression: Antecedent or Consequence of Chronic Pain? A Review. *Clin J Pain*, 13, 116-137.

Furukawa TA (2010). Assessment of mood: guides for clinicians. J Psychosom Res, 68, 581-589.

Gaebel W, Kowitz S, Fritze J, Zielasek J (2013). Use of health care services by people with mental illness - secondary data from three statutory health insurers and the German statutory pension insurance scheme. Dtsch Arztebl Int, 110, 799-808.

Gambassi G (2009). Pain and depression: the egg and the chicken story revisited. Arch Gerontol Geriatr, 49, suppl 1, 103-112.

Goolkasian P, Wheeler AH, Gretz SS (2002). The neck pain and disability scale: test-retest reliability and construct validity. Clin J Pain, 18, 245-250.

Gormsen L, Jensen TS, Bach FW, Rosenberg R (2006). Pain and depression. Ugeskr Laeger, 168, 1967-1979.

Gündisch D (2002). Wirkung der repetitiven peripheren Magnetstimulation auf den Skelettmuskeltonus beim Gesunden. Dissertation an der Technischen Universität München.

Guy W (1976). ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville.

Guy W (2000). Clinical global impressions Scale. Modified from Rush J et al. Measures. APA Washington DC.

Hamilton M (1959). The assessment of anxiety states by rating. Br J Med Psychol, 32, 50-55.

Hamilton M (1960). A Rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatr, 23, 56-62.

Hautzinger, M., Keller, F. & Kühner, C. (2006). BDI-II. Beck-Depressions-Inventar Revision - Manual. Frankfurt: Harcourt Test Services.

Hering P (2010). Motorkortikale Erregbarkeit nach repetitiver peripherer Magnetstimulation - Vergleich zweier Stimulationsverfahren. Dissertation an der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Herren-Gerber R, Weiss S, Arendt-Nielsen L, Petersen-Felix S, Di SG, Radanov BP, Curatolo M (2004). Modulation of central hypersensitivity by nociceptive input in chronic pain after whiplash injury. *Pain Med*, 5, 366-367.

Jooritsma W, Dijkstra PU, de Vries GE, Geertzen JHB, Reneman MF (2012). Detecting relevant changes and responsiveness of Neck Pain and Disability Scale and Neck Disability Index. *Eur Spine J*, 21, 2550-2557.

Kinser AM, Sands WA, Stone MH (2009). Reliability and validity of a pressure algometer. *J Strength Cond Res*, 23, 312-314.

Kühner C, Bürger C, Keller F, Hautzinger M (2007). Reliability and validity of the Revised Beck Depression Inventory (BDI-II). Results from German samples. *Nervenarzt*, 78, 651-656.

Leitlinie: Therapie des episodischen und chronischen Kopfschmerzes vom Spannungstyp und anderer chronischer täglicher Kopfschmerzen (2012). AWMF-Registernummer: 030/077.

Leitlinie: Chronisch unspezifischer Rückenschmerz (1997). AWMF-Registernummer: 036/001.

Leitlinie: Unipolare Depression (2009). 1. Auflage. AWMF-Registernummer:nvl-005 .

Leitlinie: Kreuzschmerz(2010). 1. Auflage, Version 4, zuletzt geändert 2013. DOI: 10.6101/AZQ/000150

Lindsay PG, Wyckoff M (1981). The depression-pain syndrome and its response to antidepressants. *Psychosomatics*, 22, 571-573, 576-577.

Marz-Loose H, Siemes H (2009). Repetitive periphere Magnetstimulation. Therapieoption bei Spastik? *Nervenarzt*, 30, 1489-1495.

Murray CJ, Lopez AD (1997). Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 349, 1436-1442.

Neziri AY, Scaramozzino P, Andersen OK, Dickenson AH, Arendt-Nielsen L, Curatolo M (2011). Reference values of mechanical and thermal pain tests in a pain-free population. *Eur J Pain*, 15, 376-383.

O'Leary D, Paykel E, Todd C, Vardulaki K (2001). Suicide in primary affective disorders revisited: a systematic review by treatment era. *J Clin Psychiatry*, 62, 804-811.

Price DD, McGrath PA, Rafii A, Buckingham G (1983). The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain*, 17, 45-56.

Pujol, J., Pascual-Leon, A., Dolz, C., Delgado, E., Dolz, J. L., Aldomà, J (1998). The effect of repetitive magnetic stimulation on localized musculoskeletal pain. *Neuro Report*, 9, 1745-1748.

Richter P, Werner J, Heerlein A, Kraus A, Sauer H (1998). On the validity of the Beck Depression Inventory. A Review. *Psychopathology*, 31, 160-168.

Riedel M, Seemüller F, Wickelmaier F, Schennach-Wolff R, Adli M, Bauer M, Kranmüller K, Brieger P, Laux G, Bender W, Häuser I, Zeiler J, Baebel W, Jäger M, Möller HJ, Henkel V (2009). Prevalence, clinical importance and validation of atypical depression. *Nervenheilkunde*, 28, 193-199.

Schellingerhout JM, Heymans MW, Verhagen AP, de Vet HC, Koes BW, Terwee CB (2011). Measurement properties of translated versions of neck-specific questionnaires: a systematic review. *BMC Medical Research Methodology*, 11, 87.

Siebner H, Ziemann U (Hrsg.) (2007). Das TMS Buch. Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation. Springer.

Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, Sommer IE (2010). Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry*, 71, 873-884.

Smania N, Corato E, Fiaschi A, Peitropoli P, Aglioti SM, Tinazzi M (2005). Repetitive magnetic stimulation A novel therapeutic approach for myofascial pain syndrome. *J Neurol*, 252, 307-314.

Smania N, Corato E, Fiaschi A, Pietropoli P, Aglioti SM, Tinazzi M (2003). Therapeutic effects of peripheral repetitive magnetic stimulation on myofascial pain syndrome. *Clinical Neurophysiology*, 114, 350-358.

Staahl C, Christrup LL, Andersen SD, Arendt-Nielsen L, Drewes AM (2006). A comparative study of oxycodone and morphine in a multi-modal, tissue-differentiated experimental pain model. *Pain*, 123, 28–36.

Struppler A, Angerer B, Gündisch, Havel P (2004). Modulatory effect of repetitive peripheral magnetic stimulation on skeletal muscle tone in healthy subjects: stabilization of the elbow joint. *Exp Brain Res*, 157, 59-66.

Struppler A, Havel P. (Dengler R, Kossev AR Hrsg.) (2001). Facilitation of sensorimotor performances of skilled finger movements by repetitive peripheral magnetic stimulation (RPMS) cognitive aspects. In *Sensorimotor Control*. IOS Press.

Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, Norquist G, Howland RH, Lebowitz B, McGrath PJ, Shores-Wilson K, Biggs MM, Balasubramani GK, Fava M; STAR*D Study Team (2006). Evaluation of outcomes with citalopram for depression using

measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*, 163, 28-40.

Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lodano R, Michaud C, Ezzati M, Shibuya K, Salomon JA et al (2012). Years lost with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 380, 2163-2196.

Wang YP, Gorenstein C (2013). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II: a comprehensive review. *Rev Bras Psiquiatr*, 35, 416-431.

Weyh T, Gleich B (2011). Abschlussbericht: Funktionelle, periphere Magnetstimulation (FMS) zur Rehabilitation der Motorik in Patienten mit zentralen Paresen, insbesondere halbseitigen Lähmungen.

http://www.imetum.tum.de/fileadmin/project/imetum/upload/Dokumente/Magnetische_Felder/BMBF_01EZ0757_shrink.pdf

Wheeler AH, Goolkasian P, Baird AC, Darden BV (1999). Development of the neck pain and disability scale. Item analysis, face, and criterion-related validity. *Spine*, 24, 1290-1294.

Wittchen HU, Müller N, Pfister H, Winter S, Schmidtkunz B (1999). Affektive, somatoforme und Angststörungen in Deutschland - Erste Ergebnisse des bundesweiten Zusatzsurveys "Psychische Störungen". *Gesundheitswesen*, 61, Sonderheft 2, 216-222.

World Health Organization (1996). *Cancer pain relief. With a guide to opioid availability* (2 ed.). Geneva: WHO. ISBN 92-4-154482-1.

Zung WWK (1971). A rating instrument for anxiety disorders. *Psychosomatics*, 21, 271-379.

9. Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

10. Danksagung

Mein Dank gilt den hochkompetenten und engagierten Kollegen, die diese Studie ermöglicht haben: die medizinischen Fachangestellten Stefanie Asimus, Lena Braun, Helene Niebling und Sandra Pflügl, der statistische Betreuer Wolfgang Trapp, der Arbeitsgruppenleiter Berthold Langguth, die Studienärzte Peter Kreutzer und Timm Pöppl und insbesondere die Studienleiter und Betreuer Göran Hajak und Michael Landgrebe. Barbara Rudat und Josef Rachinger haben sich beim Korrekturlesen geduldig gezeigt.

Ich möchte ausdrücklich allen Patienten danken, die sowohl an der Universitätsklinik Regensburg als auch an der Sozialstiftung Bamberg an der Studie teilgenommen haben. Nur durch ihr Vertrauen in uns war es möglich diese Studie durchzuführen.